

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- ✓ • BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,  
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-  
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,  
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth  
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,  
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse  
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

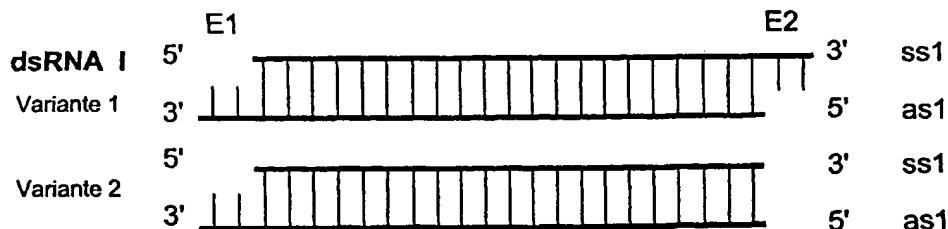
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland  
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.



**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar  
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere  
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und  
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der  
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der  
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher  
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrangs ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein  
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt  
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-  
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24  
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-  
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-  
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur  
5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II  
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b        schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2            schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),  
25

Fig. 5            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),  
30

Fig. 6            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),  
35

- Fig. 7            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5    Fig. 8            fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10   Fig. 9            fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15   Fig. 10           gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11           gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20   Fig. 12            gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13            gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25   Fig. 14            gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30   Fig. 15            gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16            gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im  
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-  
87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in  
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

#### I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

#### 15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

#### Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10<sup>5</sup> Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

#### Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere  
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um  
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

#### Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1  $\mu$ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur  
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der  
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 $\mu$ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-  
 ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der  
 Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-  
 tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs  
 modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-  
 bition der Genexpression wurden transient transfizierte  
 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC  
 (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)  
 und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche  
 Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)  
 verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP  
 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment  
 in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-  
 hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins  
 (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $1,0 \times 10^4$  Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

#### Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

#### Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging System GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-

15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter  
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und  
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-  
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22  
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-  
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-  
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-  
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-  
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-  
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren  
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)  
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-  
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-  
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10  
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden  
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-  
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-  
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist  
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-  
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden  
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um  
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-  
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem  
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-  
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden  
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und  
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-  
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

### III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

### Ausführungsbeispiel:

~

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben  
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH<sub>2</sub>O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-  
15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis  
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>) und 10 U DNase I (D7291,  
25 Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-  
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei  $12.000\times g$  für 30 min und  $4^{\circ}\text{C}$  pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min,  $12.000\times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30  $\mu\text{l}$  RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro l Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500  $\mu\text{l}$  10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15  $\mu\text{l}$  auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum**

1. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

**Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7B)
  3. für 30 Minuten
  4. für 1 Stunde
  5. für 2 Stunden
  - 5 6. für 4 Stunden
  7. für 6 Stunden
  8. für 12 Stunden
  9. für 24 Stunden
  10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum
1. Sinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3A)
  2. Antisinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3B)
  3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
  4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
  - 15 5. für 30 Minuten
  6. für 1 Stunde
  7. für 2 Stunden
  8. für 4 Stunden
  9. für 12 Stunden
- 20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum
1. für 30 Minuten
  2. für 1 Stunde
  3. für 2 Stunden
  4. für 4 Stunden
  - 25 5. für 12 Stunden
  6. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M PKC1/2 (unbehandelt)

- Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum
1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
  2. für 24 Stunden
  - 30 3. für 12 Stunden
  4. für 8 Stunden
  5. für 6 Stunden
  6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im  
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als  
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden  
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation  
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-  
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-  
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden  
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich  
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)  
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr  
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-  
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-  
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

#### Versuchsprotokoll:

5

##### Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

##### Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-  
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-  
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-  
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten  
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h  
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15  
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-  
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-  
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-  
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-  
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-  
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-  
15 schen 5<sup>30</sup> und 7<sup>00</sup> sowie zwischen 17<sup>30</sup> und 19<sup>00</sup> Uhr) über 5 Tage  
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-  
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg  
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro  
10 g Körpergewicht,

Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-  
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten  
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-  
kleotidpaaren),

Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-  
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit  
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem  
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),

Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch  
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

#### Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO<sub>2</sub>-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

#### Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe  
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke  
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

#### Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2  
15 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde  
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinylierten Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min  
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit  
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> mit einer Pro-  
10 tease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,  
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA  
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke  
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83  $\mu$ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu$ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu$ l 10% SDS, 50  $\mu$ l 10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu$ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3  $\mu$ l Plasma bzw. 25  $\mu$ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschriffe erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF $\alpha$  (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999); Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $5 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug  
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz  
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für  
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl  
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das  
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM  $\beta$ -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-

5 Reaktionsgefäß überführt und bei  $-80^\circ\text{C}$  für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei  
10 14.000xg,  $4^\circ\text{C}$  (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200  $\mu\text{l}$  Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800  $\mu\text{l}$  1x Arbeits-  
15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

#### SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-  
25 685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu\text{l}$  10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-dest., 150  $\mu\text{l}$  Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-  
30 Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu\text{l}$  1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu\text{l}$  10% SDS, 50  $\mu\text{l}$  10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu\text{l}$  TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

<b>ES-7</b>	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	<b>2-19-2</b>
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
<b>ES-8</b>	SQ170	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCCGUCGCUAU -3'	<b>2<sup>5</sup>-19-2<sup>5</sup></b>
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
<b>ES2A/ ES5B</b>	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	<b>0-22-2</b>
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
<b>K2</b>	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	<b>2-22-2</b>
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

<b>K1A/ K2B</b>	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	<b>0-22-2</b>
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5'- UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3'-CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5'- CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3'-UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-  
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à  $3,8 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei  
10 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-  
15 minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4  
20 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α<sup>32</sup>P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)<sub>5</sub>T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through  
5 combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene  
10 silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic  
wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the  
15 principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000.  
dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a  
20 tissue culture model for the analysis of RNA interference.  
Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-  
25 stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect  
signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97,  
6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G &  
30 Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and  
safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women  
who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.  
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,  
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,  
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-  
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature  
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.  
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-  
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-  
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor  
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-  
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,  
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,  
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):  
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors  
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected  
stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-  
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-  
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a  
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of  
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-*  
10 *rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W  
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth  
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic  
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-  
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).  
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo  
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and  
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive  
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster  
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS  
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,  
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):  
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-  
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid  
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-  
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-  
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.  
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS  
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-  
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-  
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth  
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-  
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.  
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage  
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen 25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab- 30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen  
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die  
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die  
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-  
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.  
25

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.  
30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-  
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle  
20 ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an  
25 einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.  
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
- 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
- 25 men ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 30 161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,  
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder  
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-  
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle  
20 ist.

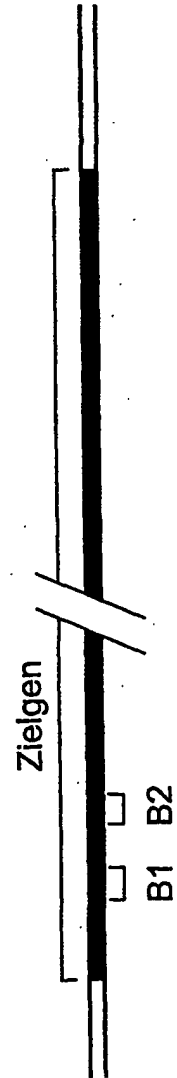
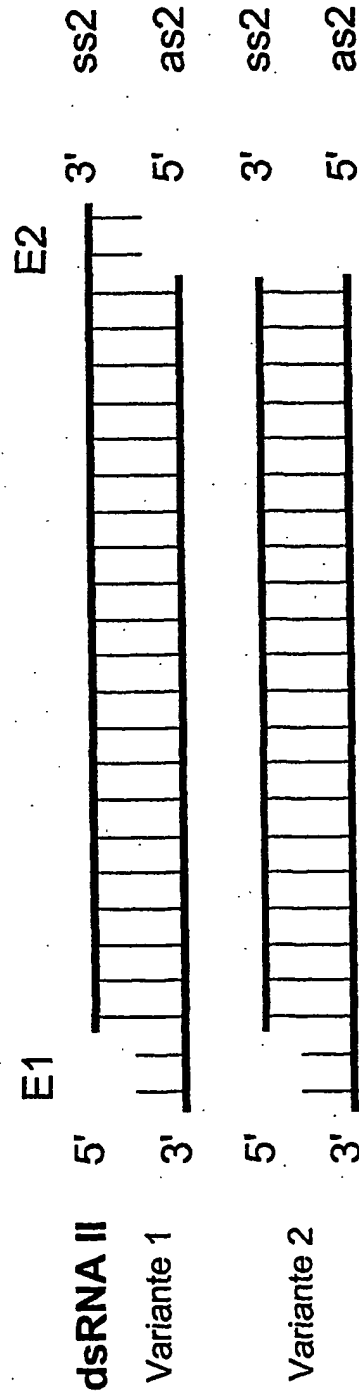
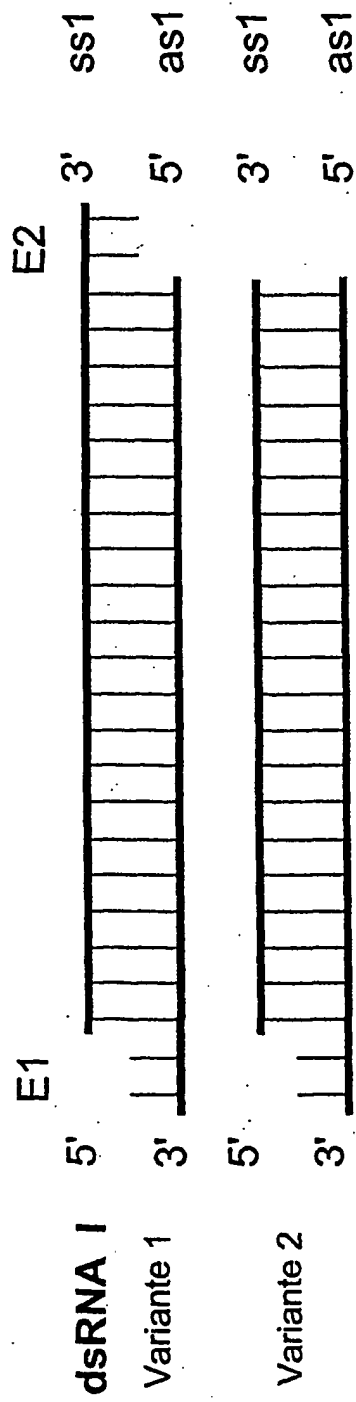
237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.



2/20

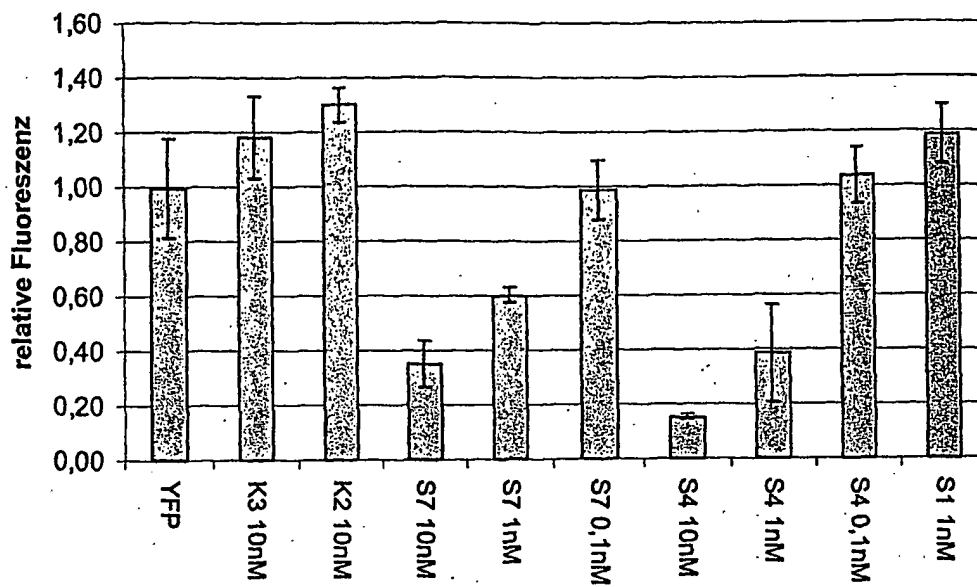


Fig. 3

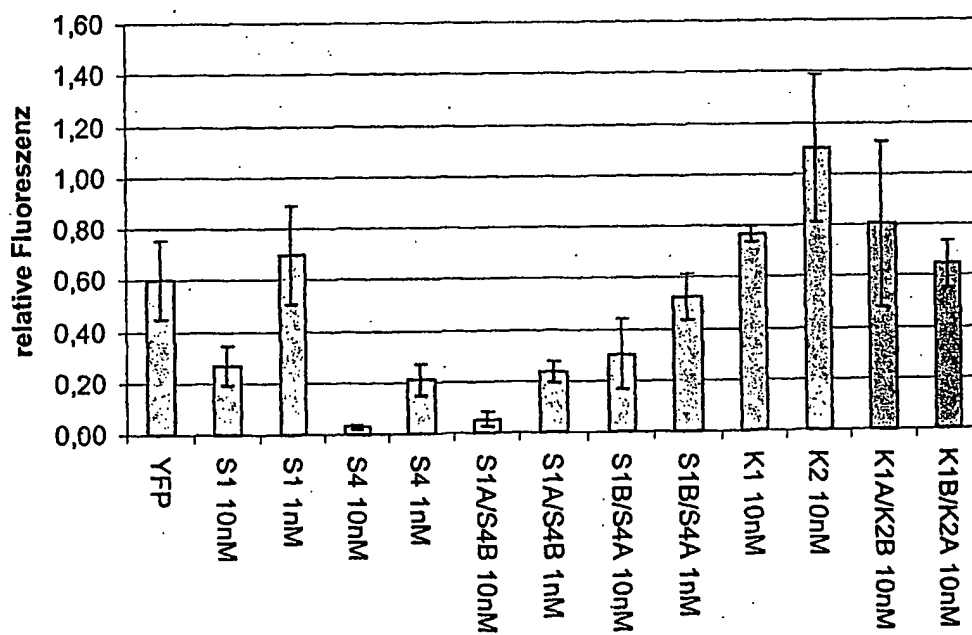


Fig. 4

3/20

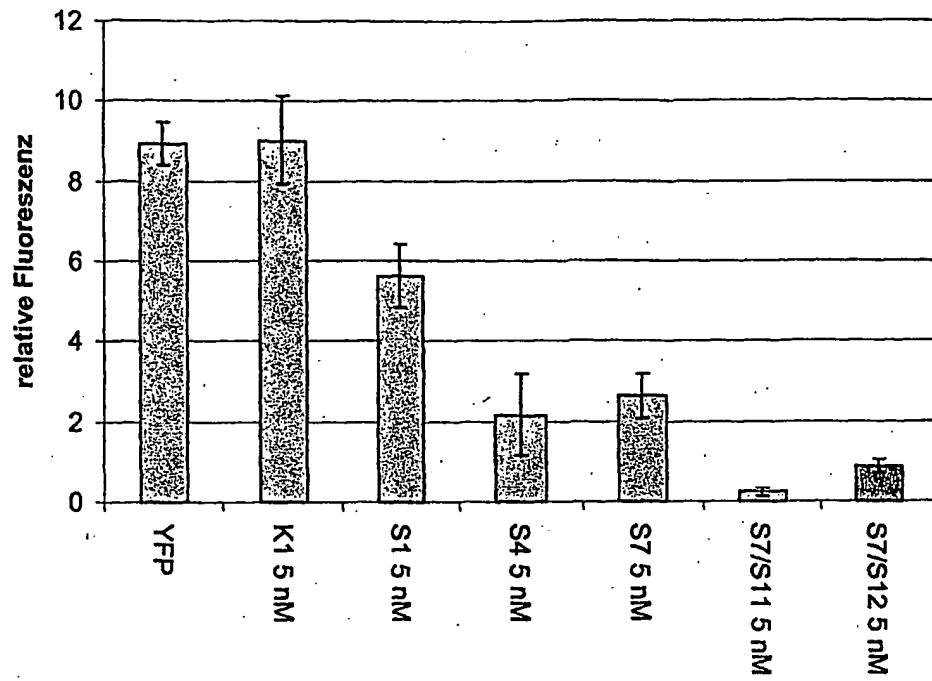


Fig. 5

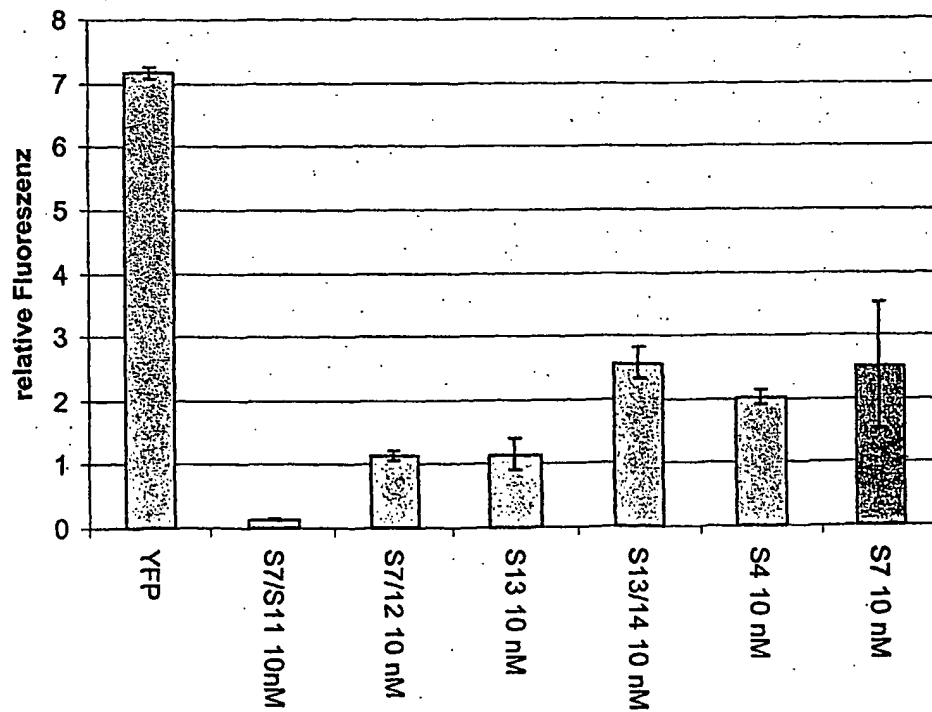


Fig. 6

4/20

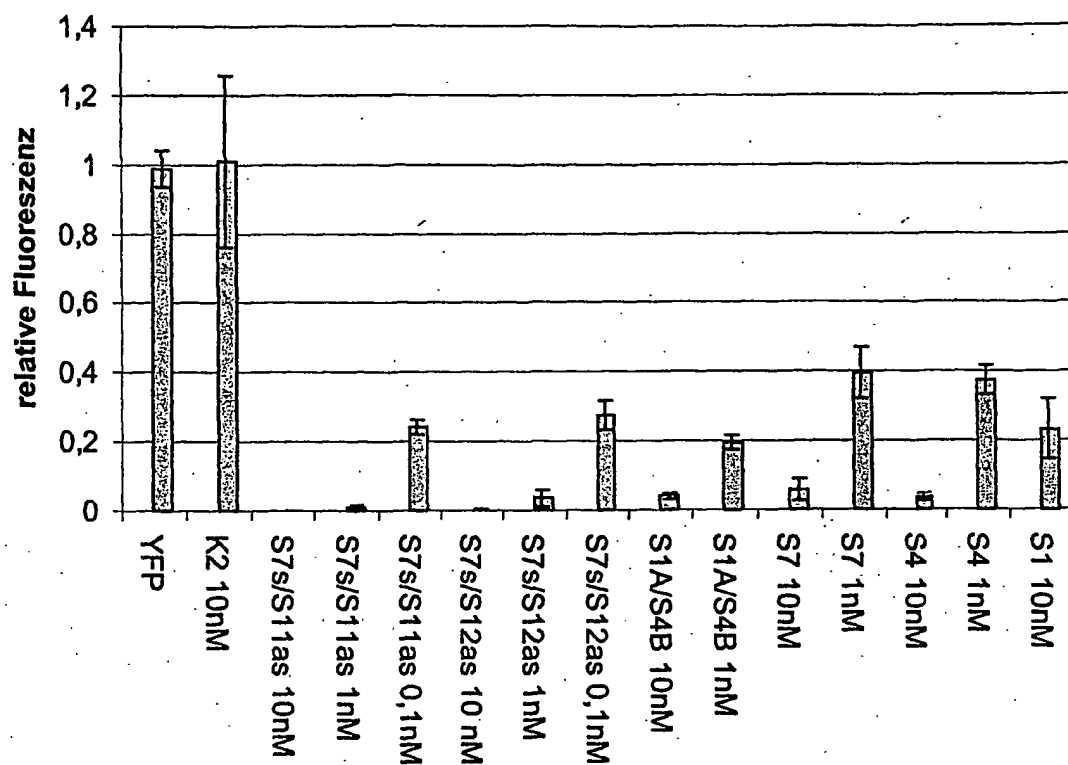
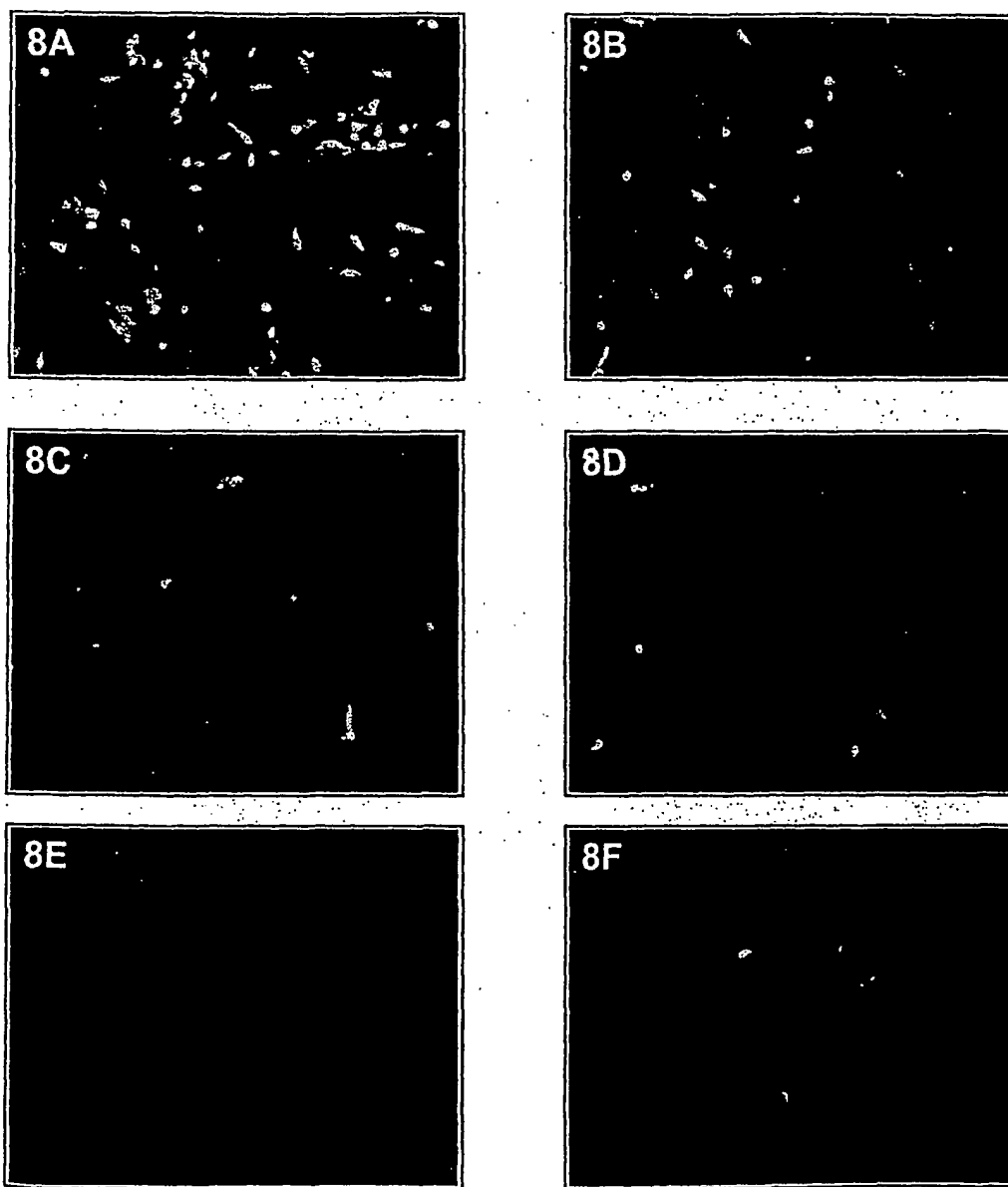


Fig. 7

5/20



**Fig. 8**

6/20

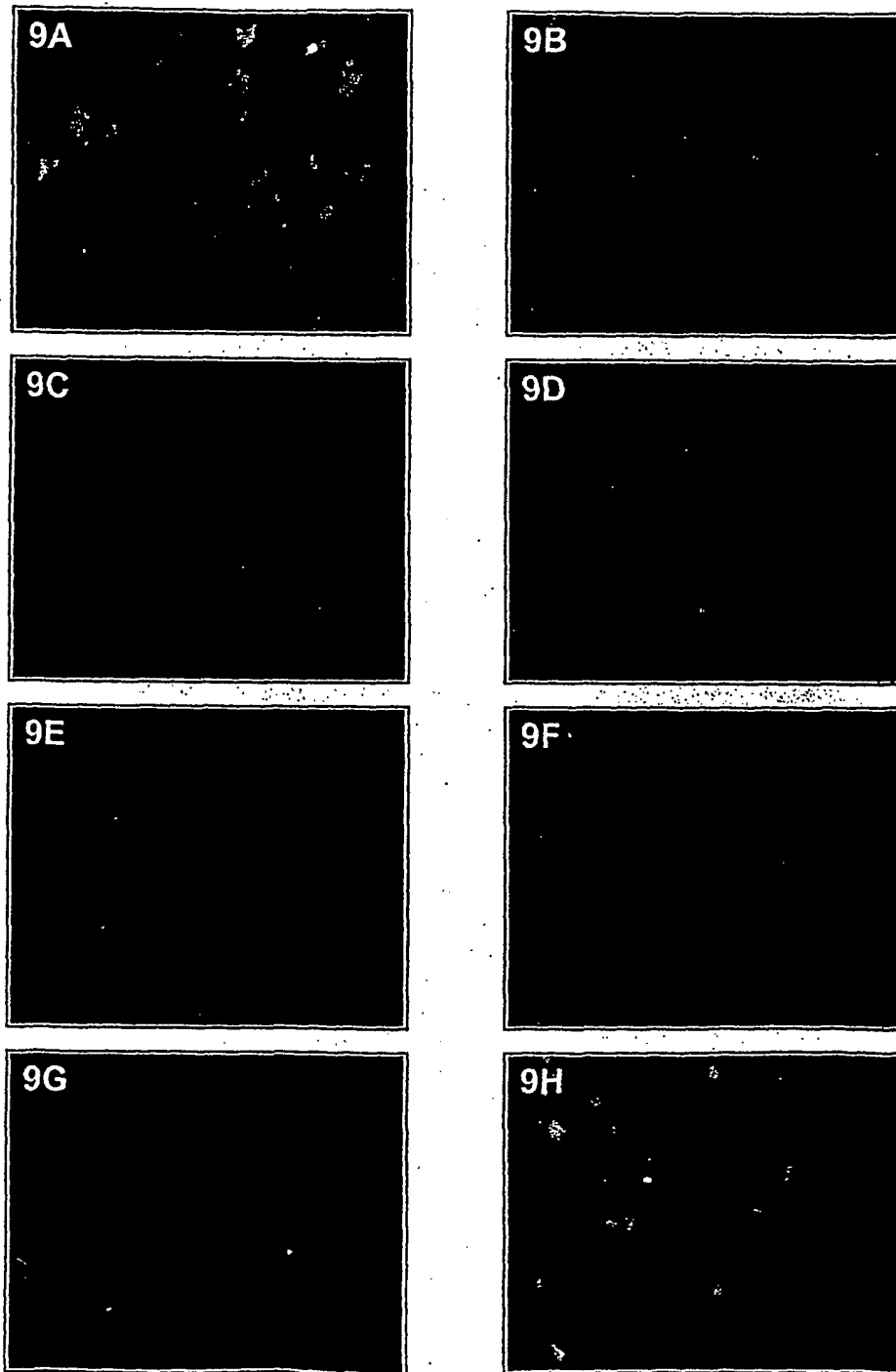


Fig. 9

7/20

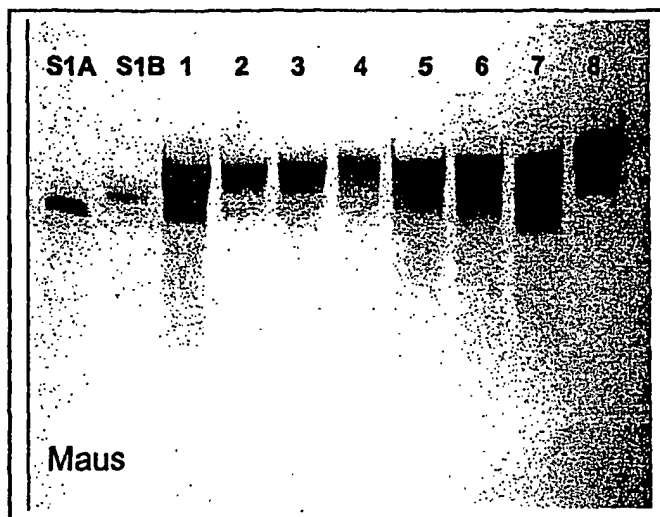


Fig. 10

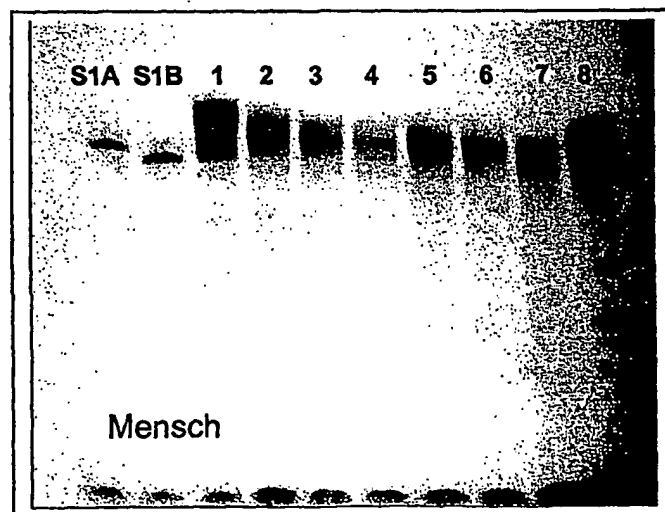


Fig. 11

8/20

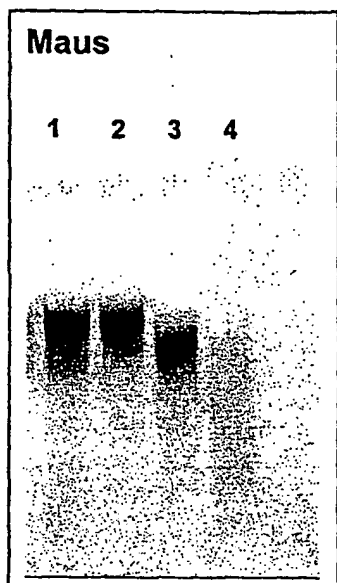


Fig. 12

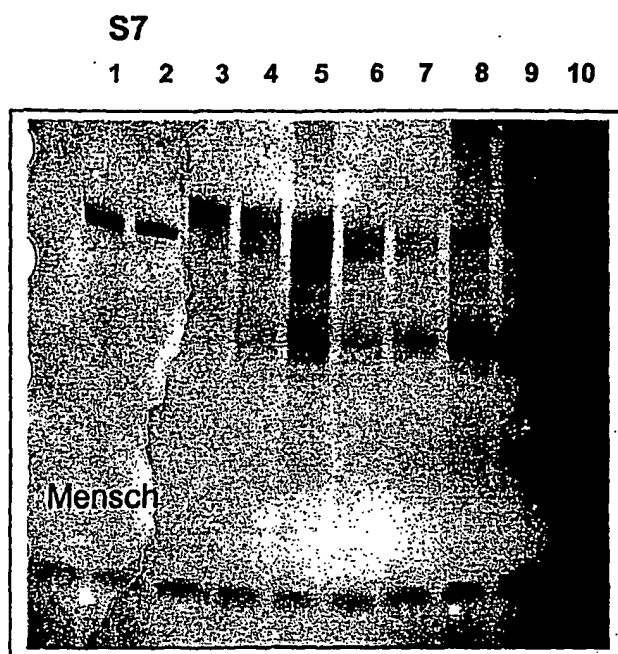


Fig. 13

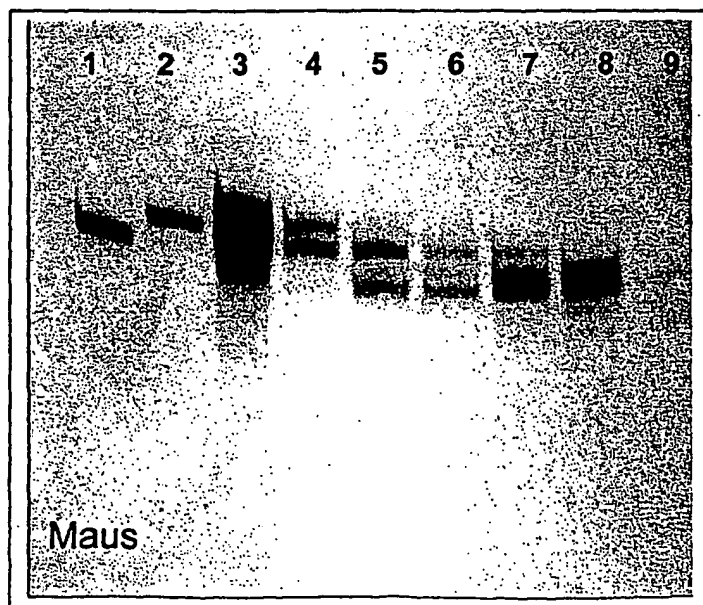


Fig. 14

9/20

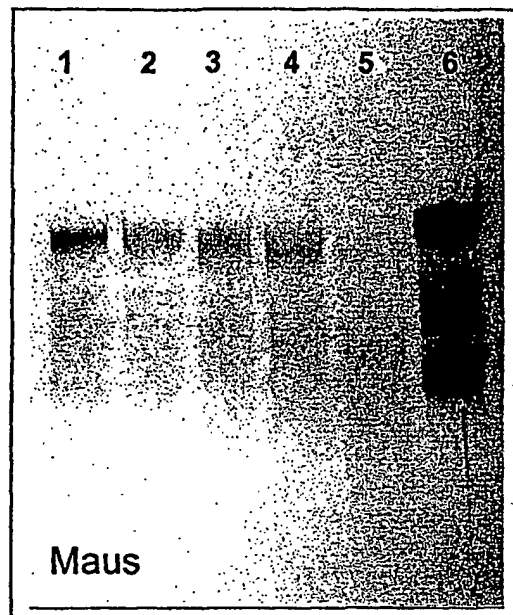


Fig. 15

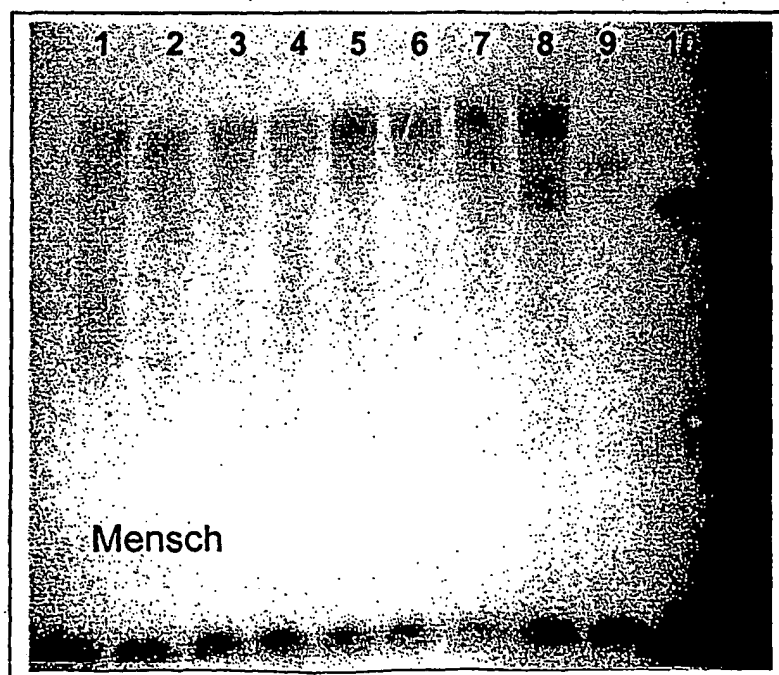


Fig. 16

10/20

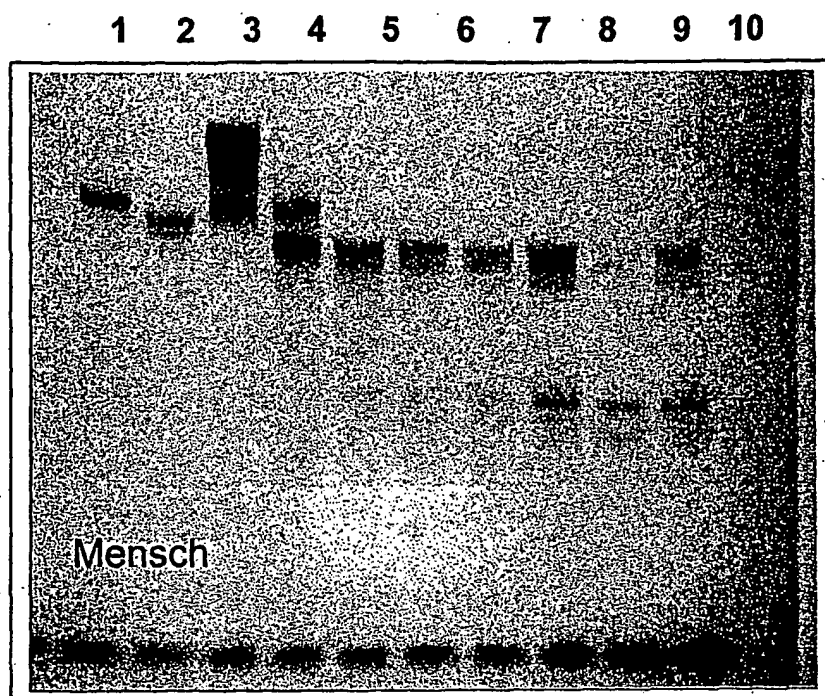


Fig. 17

11/20

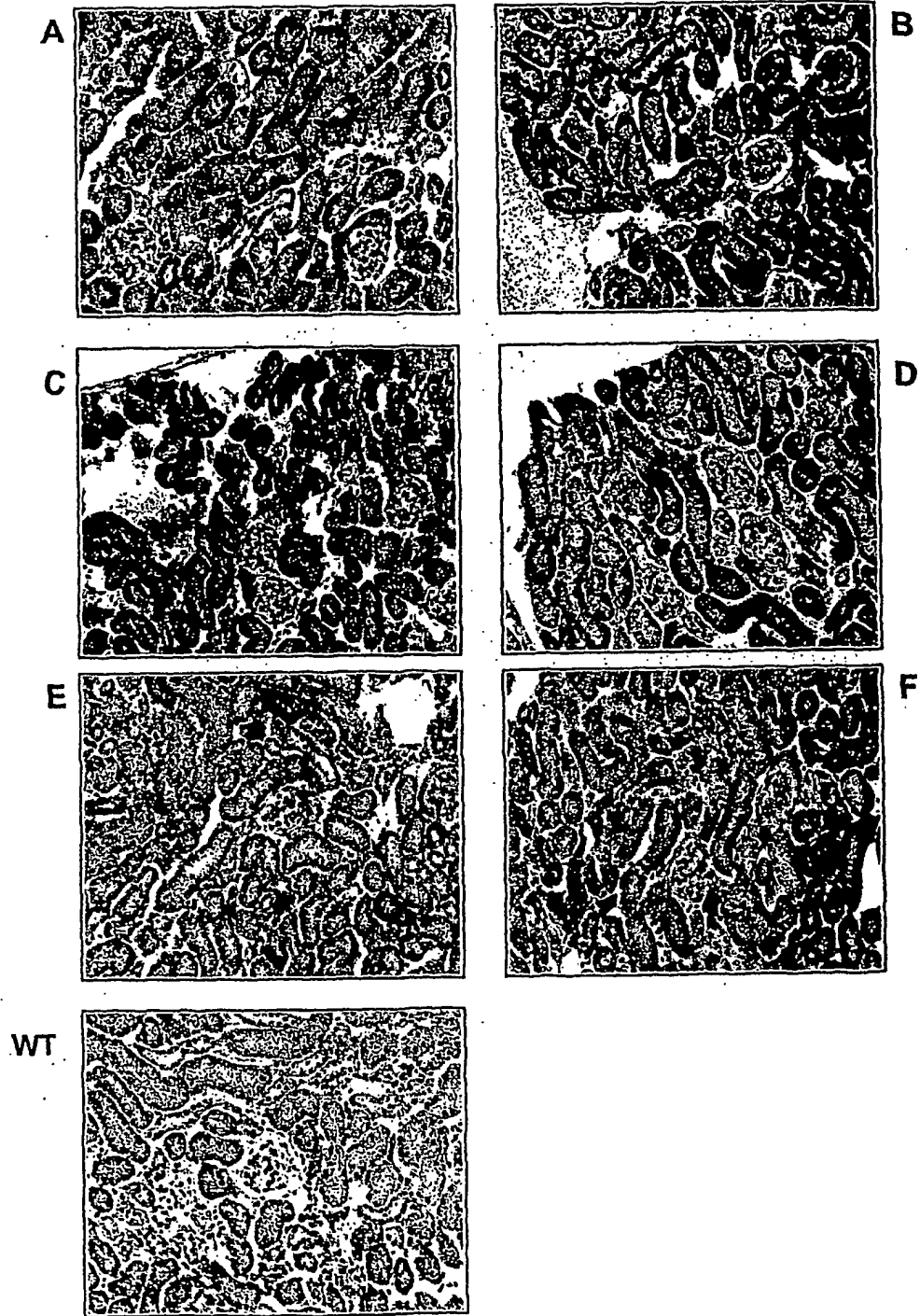


Fig. 18

12/20

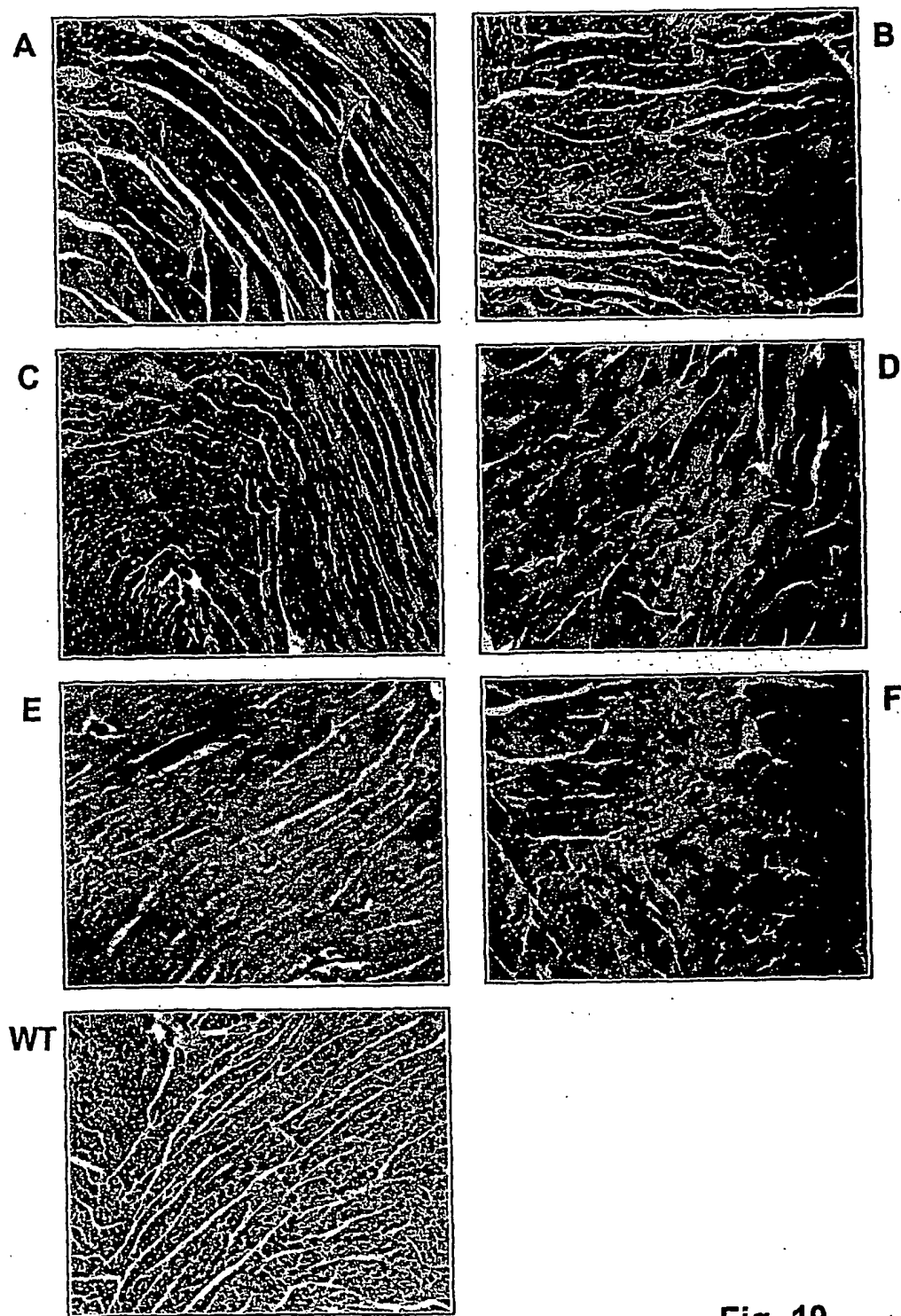


Fig. 19

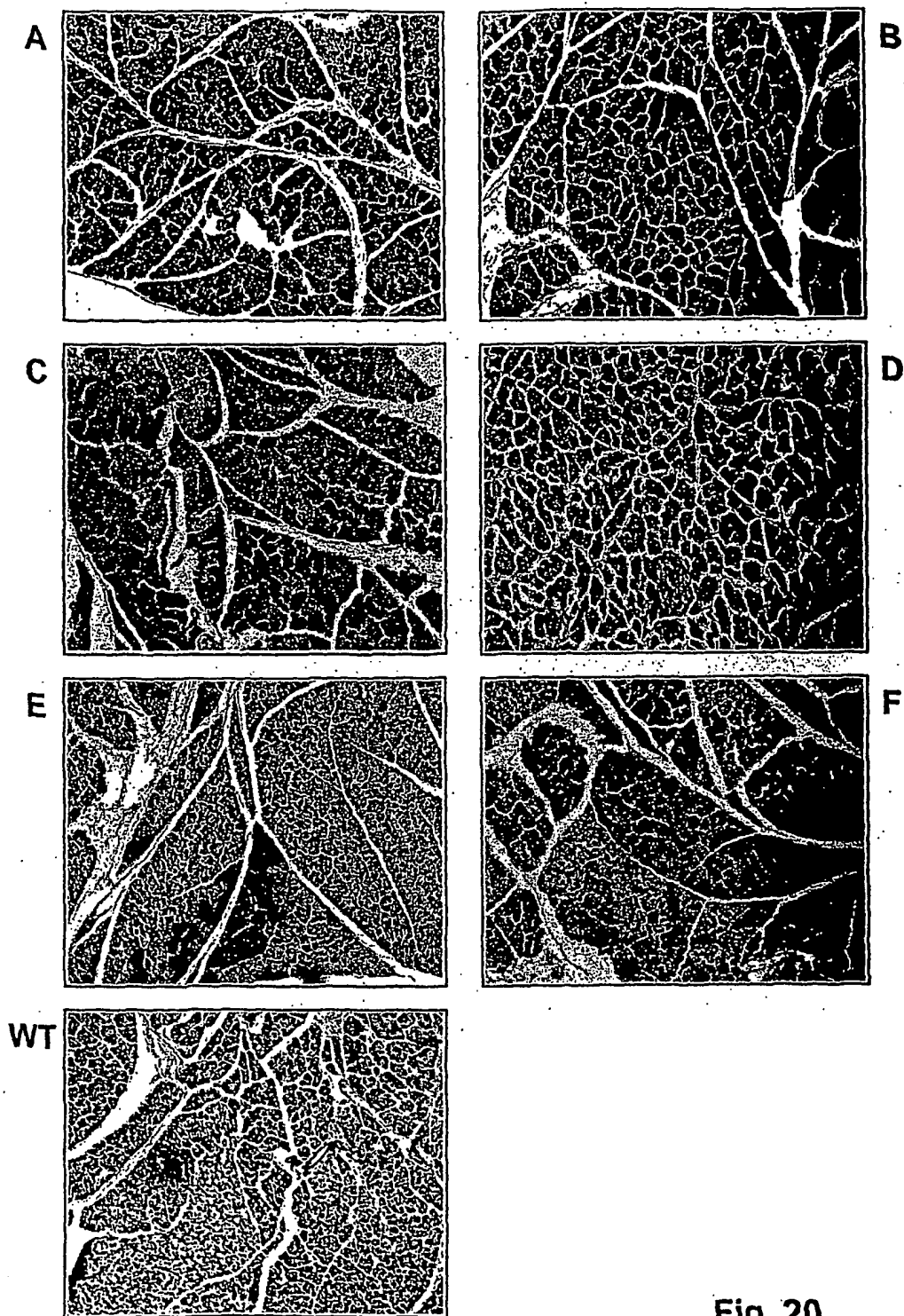
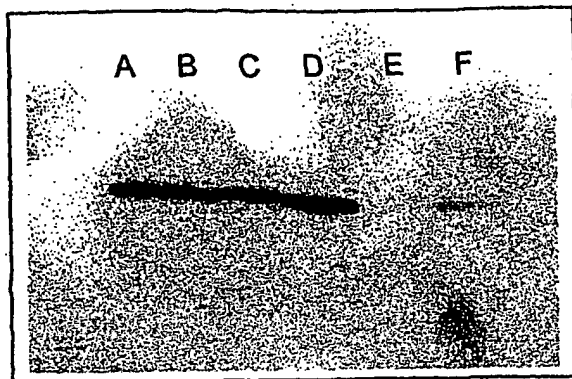
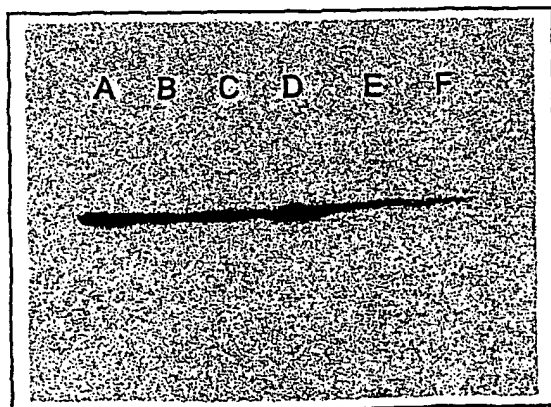


Fig. 20

14/20



**Fig. 21**



**Fig. 22**

15/20

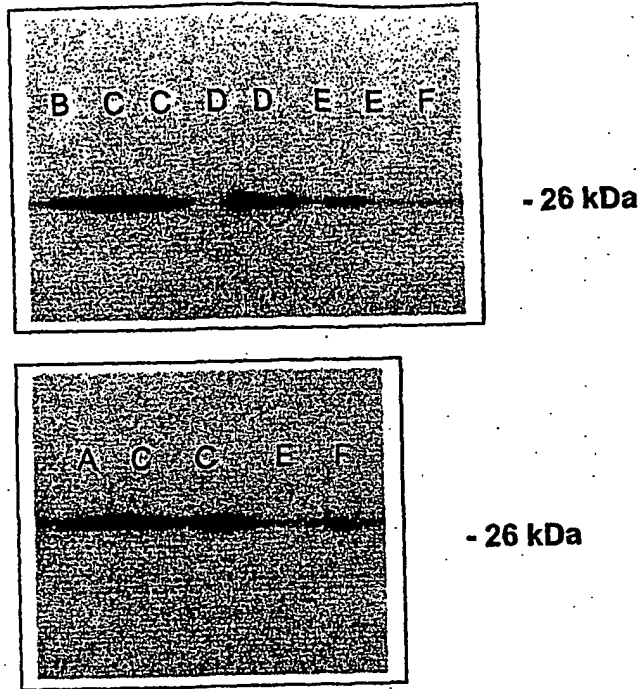


Fig. 23

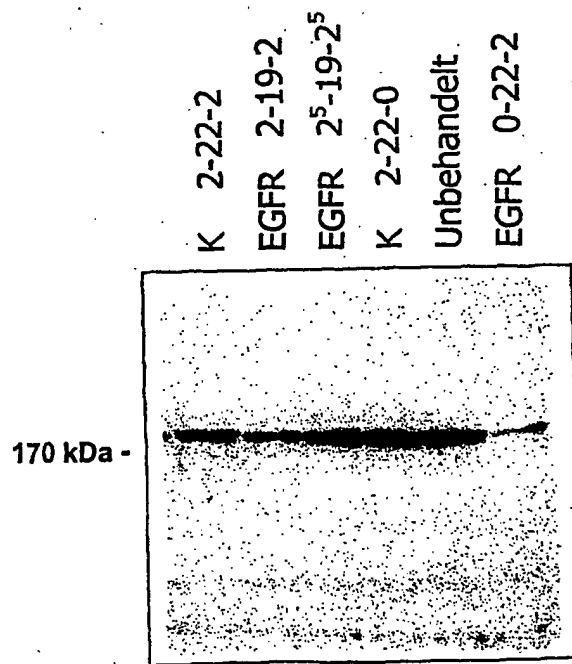


Fig. 24

16/20

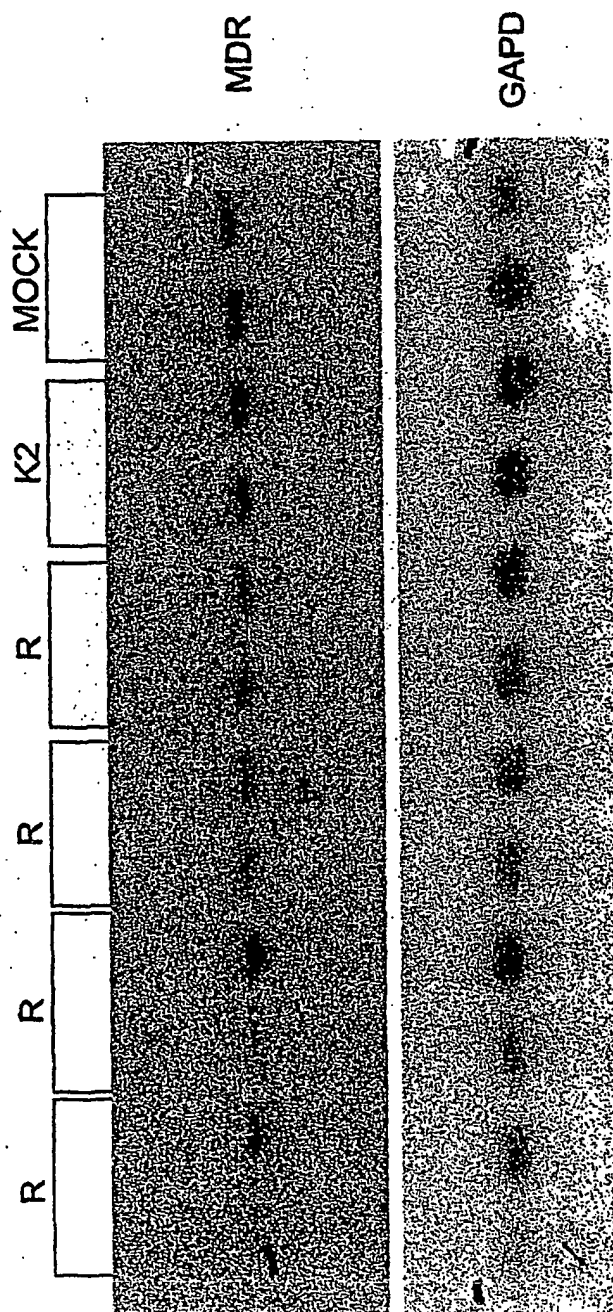


Fig. 25a

17/20

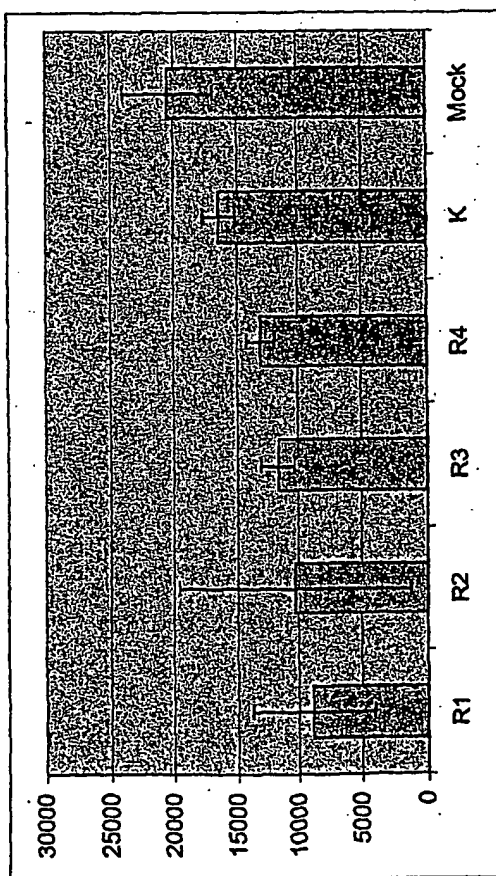


Fig. 25b

18/20

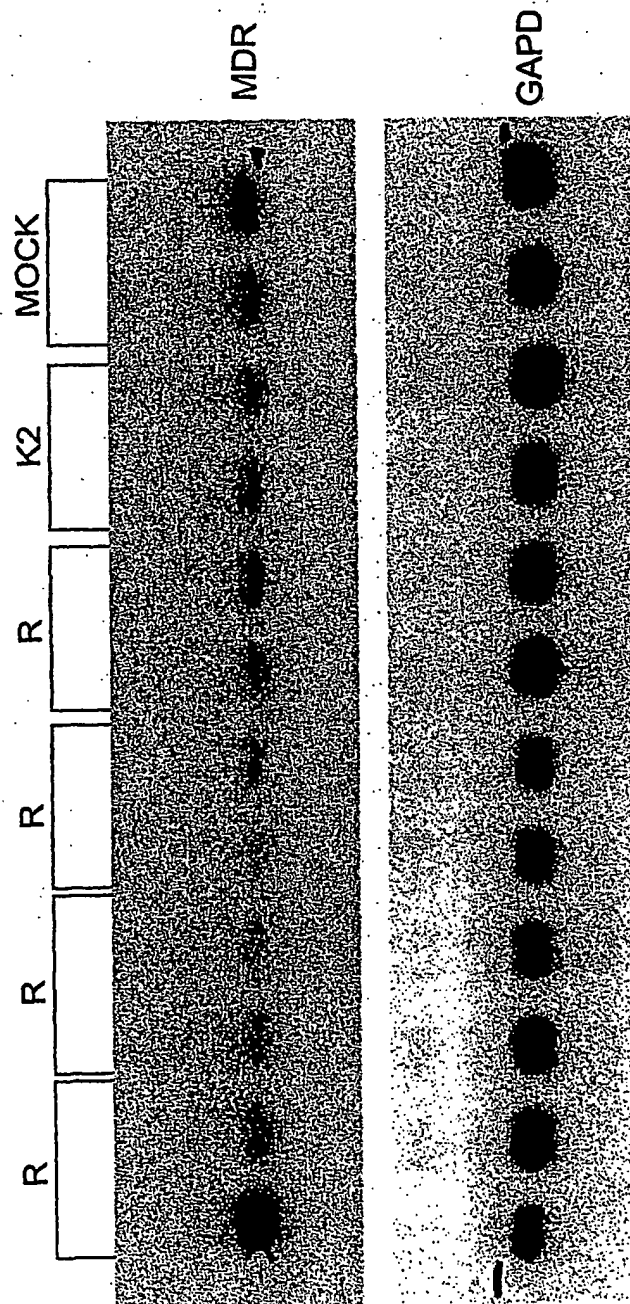


Fig. 26a

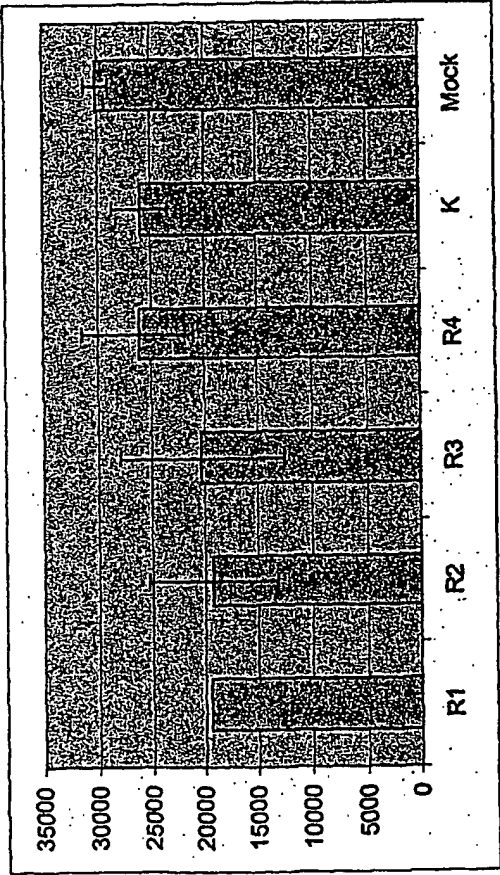


Fig. 26b

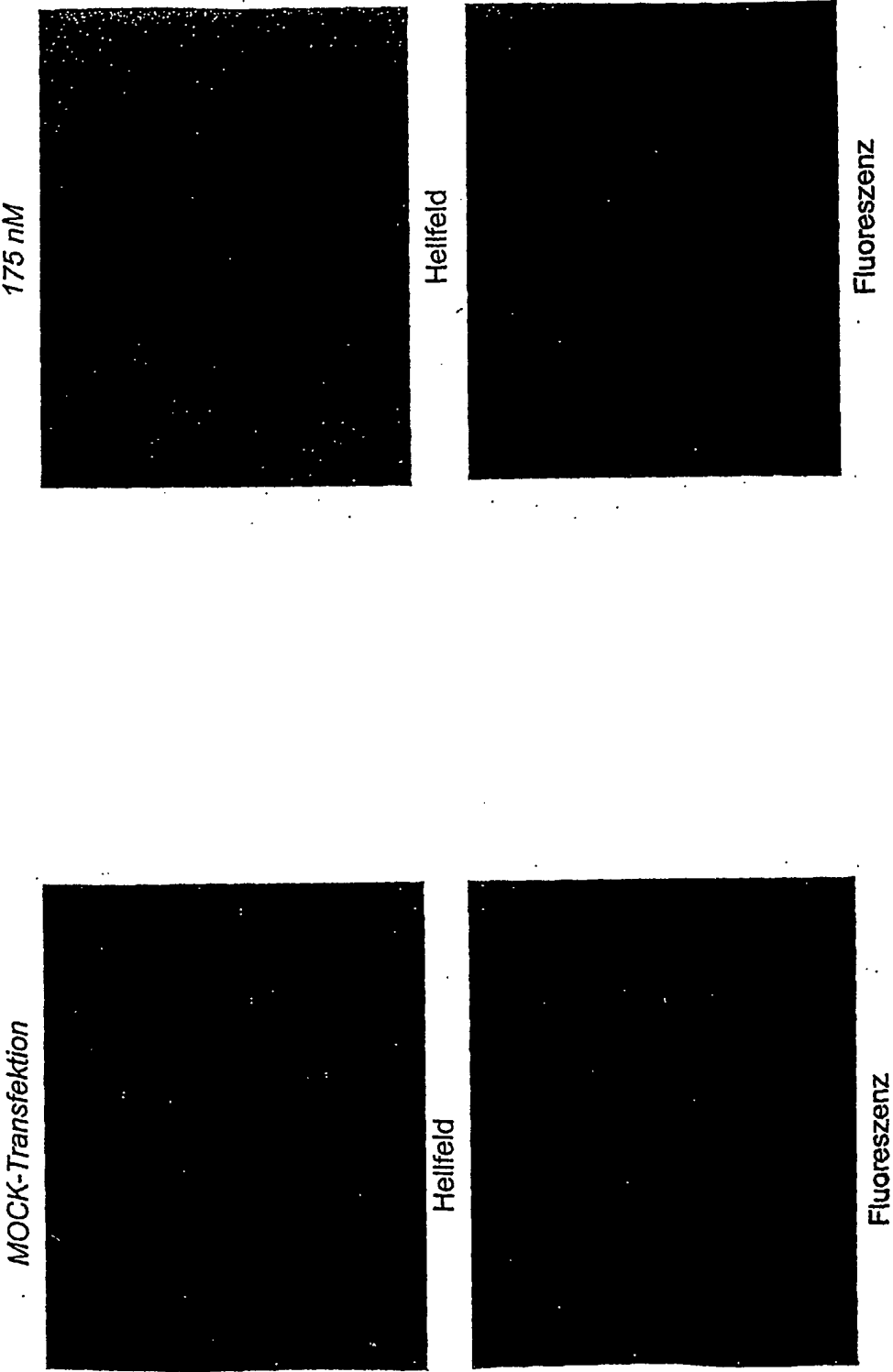


Fig. 27

## SEQUENZPROTOKOLL

&lt;110&gt; Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression  
eines Zielgens

&lt;130&gt;

10 &lt;140&gt;

&lt;141&gt;

&lt;160&gt; 142

15 &lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2955

&lt;212&gt; DNA

20 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; Eph A1

&lt;310&gt; NM00532

25

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; ephrin A1

&lt;310&gt; NM00532

30 &lt;400&gt; 1

```

atggagcggc gctggccccct ggggctaggg ctggtgctgc tgctctgccc cccgctgccc 60
ccggggggcgc ggcgcaagga agttactctg atggacacaa gcaaggcaca gggagagctg 120
ggctggctgc tggatcccc aaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180
acacccctct acatgtacca ggactgccc atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 240
35 ctctgctcca attggatcta ccgcggggag gaggtctccc gcgtccacgt ggagctgcag 300
ttcacctgctc gggactgcaa gaggttccct gggggagccg ggctctgagg ctgcaaggag 360
accttcaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420
ttgttcagaa aggttaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agaccttgcg 480
tctggctccg tgaagctgaa tgtggagcgc tgctctctgg gccgctgac ccgccgtggc 540
40 ctctacctcg ctttccacaa cccgggtgcc tgtgtggccc tgggtgtctgt cggggtcttc 600
taccagcgtc gtccctgagac cctgaatggc ttggcccaat tcccagacac tctgctggc 660
ccgctgggtt tgggtggaagt ggcgggcacc tgcttgcccc acgcgcgggc cagccccagg 720
ccctcaggctg cccccgcct gcactgcagc cctgatggcg agtggctggg gcctgtagga 780
cggtgccact gtgagcctgg ctatgaggaa ggtggcagtg gcgaagcatg tggtgcctgc 840
45 cctagcggct cctaccggat ggacatggac acacccatt gtctcacgtg cccccagcag 900
agcactgctg agtctgaggg ggccaccatc tgtacctgtg agagcggcca ttacagagct 960
cccggggagg gccccagggt ggcacgcaca ggtccccctc cgcccccccg aaacctgagc 1020
ttctctgcct cagggactca gctctccctg cgttgaggaa cccagcaga tacgggggga 1080
cgccaggatg tcagatacag tgtgaggtgt tcccagtgct agggcacagc acaggacggg 1140
50 gggccctgce agccctgtgg ggtgggcgtg cacttctcgc cgggggcccg ggcgtcacc 1200
acacctgcag tgcattgcaa tggccttgaa ccttatgcc aactacacct taatgtggaa 1260
gccccaaatg gagggtcagg gctgggcagc tctggccatg ccagcacctc agtcagcatc 1320
agcatggggc atgcagagtc actgtcaggc ctgtctctga gactggtgaa gaaagaaccg 1380
aggcaactag agctgacctg ggcgggggtcc cggccccgaa gccctggggc gaacctgacc 1440
55 tatgagctgc acgtgctgaa ccaggatgaa gaacggtacc agatggttct agaaccagg 1500
gtcttgctga cagagctgca gcctgacacc acatacatcg tcagagtcgg aatgctgacc 1560
ccactgggtc ctggcccttt ctccctgat catgagtttc ggaccagccc accagtgtcc 1620
aggggcctga ctggaggaga gattgtagcc gtcactcttg ggctgctgct tgggtgcagcc 1680
ttgctgcttg ggattctcgt ttccgggtcc aggagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740
60 cagctgaccg cgccaccgat gtgatcgag aggacaagct gtgctgaagc cttatgtggt 1800
acctccaggc atacgaggac cctgcacagg gaggccttga ctttaccgg aggctggtct 1860
aattttctct cccgggagct tgatccagcg tggctgatgg tggacactgt cataggagaa 1920

```

ggagagtttg gggaagtgtg tgcaggggacc ctcagggtcc ccagccagga ctgcaagact 1980  
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccagggtggcc agtgggtggaa ctcccttcga 2040  
 gaggcaacta tcatggggcca gtttagccac ccgcataatc tgcatactgga aggcgtcgtc 2100  
 5 acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160  
 ttcctgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220  
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280  
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgacttttg cctgactcgc 2340  
 ctcttgatg actttgatgg cacatacgaa acccagggag gaaagatccc tatccgttg 2400  
 acagcccctg aagccattgc ccacgggac ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460  
 10 gggatttgtg tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520  
 caggagggtta tgaagagcat tgaggatggg taccgggtgc cccctcctgt ggactgccct 2580  
 gccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640  
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcca acccccactc cctgcggacc 2700  
 attgccaact ttgaccccag ggtgactctt cgctgcccga gcctgagtg ctcataggg 2760  
 15 atcccgatc gaaccgtctc tgagtggctc gactccatc gcatgaaacg ctacatcctg 2820  
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gactgtgtgc tggagctgac cgctgaggac 2880  
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940  
 ggattcaagg actga 2955

20  
 <210> 2  
 <211> 3042  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25  
 <300>  
 <302> ephrin A2  
 <310> XM002088

30  
 <400> 2  
 gaagtgtgcg gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcggtc aggcgtgcgg 60  
 gtgtgcggga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgagg catggagctc 120  
 caggcagccc gcgcctgctt cgccctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggccgcggcg 180  
 35 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240  
 ctcacacacc cgtatggcaa aggggtgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgcc 300  
 atctacatgt actcgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360  
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagtt tactgtacgt 420  
 gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tctgcaagg agactttcaa cctctactat 480  
 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac ttccagaagc gcctgttcac caagattgac 540  
 40 accattgcgc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600  
 aacgtggagg agcgctccgt gggggcgcct acccgcaaag gcttctacct ggccttcacg 660  
 gatatcggtg cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720  
 ctgctgcagg gcctggccca ctccctgag accatcgccg gctctgatgc accttccctg 780  
 gccactgtgg ccggcacctg tgtggaccat gccgtggtgc caccgggggg tgaagagccc 840  
 45 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtgg ctgggtgcca ttgggcagtg cctgtgccag 900  
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgctggatt ttttaagttt 960  
 gaggcacatc agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc ccctgagggt 1020  
 gccacctcct gcgagtgtga ggaaggcttc ttccgggcac ctcaggaccc agcgtcgatg 1080  
 ccttgcaacg gacccccctc cgcctcacag ccgtgggcat ggggtgccaag 1140  
 50 gtggagctgc gctggacgcc ccctcaggac agcggggggc gcgaggacat tgtctacagc 1200  
 gtcacctgcg aacagtgtc gcccaggtct ggggaatgag ggccgtgtga ggccagtgtg 1260  
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagtg tgacagtgag cgacctggag 1320  
 cccacatga actacacct caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggtaacc 1380  
 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtgagg 1440  
 55 ctggagggcc gcagaccac ctcgcttagc gtctcctgga gcatccccc gccgcagcag 1500  
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac gcgaagaagg gagactccaa cagctacaat 1560  
 gtgcgcccga ccgagggttt ctccgtgacc ctggacgacc tggccccaga caccacctac 1620  
 ctggctcagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680  
 ttccagacgc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740  
 60 ggtgtggctc tgcctctggg gctggcagg gttggcttct ttatccaccg caggaggaaag 1800  
 aaccagctg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860  
 ccctgaaga catacgtgga cccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980  
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040  
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100  
 gccggcatca tggggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160  
 5 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220  
 ctctcgggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcctc 2280  
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgccgcg 2340  
 aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400  
 ctggaggacg accccgaggg caccctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460  
 10 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520  
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580  
 cacgaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640  
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccg ccgccccaa 2700  
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctctg cccctgactc cctcaagacc 2760  
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctccggagggg 2820  
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880  
 cacttctatg cggccggcta cactgccatc gagaagggtg tgcatgatgac caacgacgac 2940  
 atcaagagga ttgggggtgc gctgcccggc caccagaagc gcctgccta cagcctgctg 3000  
 20 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3  
 <211> 2953  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> ephrin A3  
 <310> NM005233

30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctacagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60  
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120  
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180  
 35 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacat 240  
 tggctgagaa caaactgggt ccccaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaa 300  
 ttactctac gagactgcaa tagcattcca ttggtttttag gaacttgcaa ggagacattc 360  
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420  
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctact aaatggatct tggggaccgt 480  
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540  
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttctgtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaa 600  
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660  
 cagtcctctg tggagggttag agggctctgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720  
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcttgcaat 780  
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagctgtgc gaccaggttt ctacaaggca 840  
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatgg 900  
 tcaatgaact gcagggtgta gaataattac ttccgggcag acaaagacct tccatccatg 960  
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020  
 gttatcctgg actggagttg gcccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080  
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtggt agccatgcag cccaaatgtc 1140  
 cgcttctctc ctogacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agactctctg 1200  
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgcaga gctgagctcc 1260  
 ccaccaagac agtttctgtc ggctcagcatc acaactaatc aggtctgtcc atcacctgtc 1320  
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380  
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gagggtcaaat actatgaaaa gcaggaaaca 1440  
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaat ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500  
 cctgacacta tatatctatt ccaaatccga gcccgaaacag ccgctggata tgggacgaac 1560  
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620  
 caagtggatc tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680  
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaga 1740  
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgacccacat 1800  
 acatatgaag accctaccac agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5     atatccattg ataaagttgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tgggtcgctta 1920  
       aaacttcctt caaaaaaaga gattttcagt gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980  
       gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040  
       aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100  
       tacaatggaga atgggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgccca gtttactgtc 2160  
       attcagctag tggggatgct tcgagggata gcatctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220  
       ggctatgttc accgagacct cgctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttgggtgtgt 2280  
       aaggtttctg atttcggact ttcgcgtgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttataca 2340  
       acaagaggag ggaagatccc aatcagggtg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400  
 10     ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttat gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460  
       ggagagagac catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520  
       tatcgactgc cacccccac ggactgcccc gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580  
       tggcagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640  
       cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atcaccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700  
 15     cttcttcttg accaaagcaa tgtggatata tctaccttcc gcacaacagg tgactggctt 2760  
       aatgggtgtc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagtcttctg 2820  
       gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttgggtgtcac cgtgggtggg 2880  
       ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940  
       gttcccgtgt aaa 2953  
 20     <210> 4  
       <211> 2784  
       <212> DNA  
 25     <213> Homo sapiens  
       <300>  
       <302> ephrin A4  
       <310> XM002578  
 30     <400> 4  
       atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaaccacgc 60  
       cagaataact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatat 120  
       gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttccgg gcgtcatggg gacttgcaag 180  
 35     gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcggtt catcagagag 240  
       aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcacca agtggacatt 300  
       ggtgacagaa tcattgaagc gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360  
       gggtttttacc tggcttttca ggatgtgggg gcctgcacgc ccctgggtatc agtccgtgtg 420  
       ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttcctga caccatcaca 480  
 40     ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctcagaagag 540  
       aaagatgtgc aaaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600  
       tgccctatgca caagctgggca tgaggagcgg agcggagaaat gccaaagctt caaaattgga 660  
       tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaat gccacccca cagctactct 720  
       gtctgggaag gagccacctc gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780  
 45     gctgcctcta tgccctgcac ccgtccacca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaatgtc 840  
       aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900  
       atctctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctgggtg accccagcaa gtgccgaccc 960  
       tgtggaagtg ggtccacta caccacacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020  
       atcactgacc tcctagctca taccaattac acctttgaaa tctgggctgt gaatggagt 1080  
 50     tccaaatata accctaaccc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140  
       gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200  
       gcttggtctg aaccgatcg gcccaatggg gtaatccttg aatatgaagt caagattat 1260  
       gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagtctgga cagctgccag gaacacagat 1320  
       atcaaaaggcc tgaaccctct cacttctcat gtttccacg tgcgagccag gacagcagct 1380  
 55     ggctatggag acttcagtga gcccttgagg gttacaacca acacagtgcc ttcccggatc 1440  
       atttgagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtggtgctg 1500  
       gtggtaatc tcattgcagc ttttgtcatc agccggagac ggagtaata cagtaaagcc 1560  
       aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaagggt taagaacata tgtggacccc 1620  
       tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaaagaaat tgacgcaccc 1680  
 60     tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740  
       ctcaaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctggttat 1800  
       acagacaaac agaggagaga cttcctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgaccat 1860

	ccgaacatca	ttcacttggg	aggcgtgggc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcattcagc	tgggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcacgtgta	tctggccgca	cggaaacatcc	tgggtgaacag	caacttgggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgccatctgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccccctc	aatggactgc	cccattgcgc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctccccgtga	ttctctgctg	tggatcagct	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tgggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattgggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccg	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
	atgggtttttc	aaactcggta	cccttcatgg	attatttttat	gtacatctg	gctgctccgc	60
30	tttgcacaca	caggggaggc	gcaggctgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agtgtggagt	gatttcctct	ccaccaatg	ggtgggaaga	aattagtggg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaagtcac	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gattttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttcctg	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacattta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aaactctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccga	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttggtttc	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgtctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgcac	660
40	gggtcagaat	tttcctcttt	agtcgaggtt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccag	gatgcactgc	agtgacaga	gagaatgggt	agtgcccat	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgct	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggtctca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtcctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtga	cggtgcagtt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgac	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgg	tggagtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcatcccaat	ggagtcacat	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaa	atcaaaagg	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagtg	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggttatg	gaaattacag	tccagactt	gactgtgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgctgtag	ctgggacat	cattttgggtg	ttcatgggtc	ttggcttcac	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcacaaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggaccc	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	ctagatgcc	tctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggg	1920
	gcaggagaa	tcgggtgaagt	ctgcagtgcc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaaacct	gaaagttgg	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

tgtgaagcaa gcatcatggg gcagtttgac caccctaatg ttgtccattt ggaaggggtt 2100  
 gttacaagag ggaaaccagt catgatagta atagagttca tggaaaatgg agccctagat 2160  
 gcattttctca ggaaacatga tgggcaattt acagtcattc agtttagtagg aatgctgaga 2220  
 ggaattgctg ctggaatgag atattttggct gatatgggat atgttcacag ggaccttgca 2280  
 5 gctcgcaata ttcttgtaaa cagcaatctc gtttgtaaa tgctcagattt tggcctgtcc 2340  
 cgagttatag aggatgatcc agaagctgtc tatacaacta ctggtggaaa aattccagta 2400  
 aggtggacag caccgaagc catccagtac cggaaattca catcagccag tgatgtatgg 2460  
 agctatggaa tagtcatgtg ggaagttatg tcttatggag aaagacctta ttgggacatg 2520  
 tcaaatcaag atgttataaa agcaatagaa gaaggttatc gtttaccagc acctatggac 2580  
 10 tggccagctg gccttcacca gctaattgtg gattgttggc aaaaggagcg tgctgaaagg 2640  
 ccaaaatttg aacagatagt tgggaattcta gacaaaatga ttcgaaaacc aaatagtctg 2700  
 aaaactcccc tgggaacttg tagtaggcca ataagccctc ttctggatca aaacactcct 2760  
 gatttcacta ccttttgttc agttggagaa tggctacaag ctattaagat ggaaagatat 2820  
 aaagataatt tcacggcagc tggctacaat tcccttgaat cagtagccag gatgactatt 2880  
 15 gaggatgtga tgagtttagg gatcacactg gttggtcatc aaaagaaaat catgagcagc 2940  
 attcagacta tgagagcaca aatgctacat ttacatggaa ctggcattca agtgatga 2997

<210> 6  
 20 <211> 3217  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 25 <302> ephrin A8  
 <310> XM001921

<400> 6  
 30 ncbsncvwrh mdnctdrtn g nmstretrst tanmymmsar chbmdrtnc tdstretrgn 60  
 mstmmtanmy rmtsndhstr ycbardasna stagnbank rahcsmdatv washtmantt 120  
 hdbbrandnkh arggnbankh msanshahar tntanmycsm bmrnarnvnd tnhsansha 180  
 hamrnaaccs snmvrsnmga tggccccgc cggggccgc ctgccccctg cgctctgggt 240  
 cgtcacggcc gggcgggcg cggccacctg cgtgtccgc ggcgcggcg aagtgaattt 300  
 gctggacacg tcgacctcc acggggactg gggctggctc acgtatccg ctcattgggtg 360  
 35 ggactccatc aacgaggtgg acgagtcctt ccagcccatc cacacgtacc aggtttgcaa 420  
 cgctcatgag cccaaccaga acaactggct gcgcacgagc tgggtccccc gagacggcg 480  
 ccggcgcgtc tatgctgaga tcaagtttac cctgcgcgac tgcaacagca tgccctgggtg 540  
 gctgggacac tgcaaggaga ccttcaacct ctactacctg gagtcggacc gcgacctggg 600  
 ggccagcaca caagaaagcc agttcctcaa aatcgacacc attgcccgg acgagagctt 660  
 40 cacaggtgcc gaccttggtg tgccggcgtc caagctcaac acggaggtgc gcagtgtggg 720  
 tccccacagc aagcggcgct tctacctggc ctccaggac ataggtgcct gcctggccat 780  
 cctctctctc cgcactactc ataagaagtg cctgcccag gtgcgcaatc tggctgcctt 840  
 ctcggaggca gtgacggggg ccgactcgtc ctactggtg gaggtgaggg gccagtgcgt 900  
 gggcactca gaggagcggg acacacccaa gatgtactgc agcgcggagg gcgagtggtt 960  
 45 cgtgcccacg ggcaaatgcg tgtgcagtgc cggctacgag gagcggcggg atgcctgtgt 1020  
 ggccgtgtgag ctgggcttct acaagtgcgc cctggggac cagctgtgtg cccgctgccc 1080  
 tccccacagc cactccgcag ctccagccgc ccaagcctgc cactgtgacc tcagctacta 1140  
 ccgtgcagcc ctggaccgcg cgtcctcagc ctgcaccgg ccaccctcgg caccagtga 1200  
 cctgatctcc agtgatgaat ggacatcagt gactctggag tggggccctc ccctggacc 1260  
 50 aggtggccgc agtgacatca cctacaatgc cgtgtgccg cgctgcccct gggcactgag 1320  
 ccgctgcgag ccatgtggga ggggaccccg ctttgtgcc cagcagacaa gcctgggtga 1380  
 ggccagcctg ctggtggcca acctgctggc ccacatgaac tactccttct ggatcgaggc 1440  
 cgtcaatggc gtgtccgacc tgagccccga gccccgccg gccgctgtgg tcaacatcac 1500  
 cacgaaccag gcagccccgt cccaggtggg ggtgatccgt caagagcggg cggggcagac 1560  
 55 cagcgtctcg ctgctgtggc aggagccgga gcagccgaac ggcacatcc tggagtatga 1620  
 gatcaagtac tacgagaagg acaaggagat ccagagctac tccacctca aggcctcac 1680  
 caccagagcc accgtctccg gcctcaagcc gggcaccgc tactgtgtcc aggtccgagc 1740  
 ccgcacctca gcaggtgtg gccgcttcag ccaggccatg gaggtggaga cggggaaacc 1800  
 ccggccccgc tatgacacca ggaccattgt ctggatctgc ctgacgctca tcacgggctt 1860  
 60 ggtggtgctt ctgctcctgc tcatctgcaa gaagggcac tgtggctaca gcaagtcct 1920  
 ccaggactcg gacgaggaga agatgcacta tcagaatgga caggcaccct cactgtctt 1980  
 cctgcctctg catcaccccc cgggaaagct ccagagccc cagttctatg cggaaaccca 2040

5 cacctacgag gagccaggcc gggcgggccg cagtttctact cgggagatcg aggcctctag 2100  
 gatccacatc gagaaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggaggct 2160  
 gggggtgcca gggcagcggg atgtgcccgt ggccatcaag gccctcaaag cgggctacac 2220  
 ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgacctacc 2280  
 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340  
 gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcagggc agttcaccat 2400  
 catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccgg atgcgctacc tctcagacct 2460  
 gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctggtctg 2520  
 caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gacccgatg ctgcctacac 2580  
 10 caccacgggc gggaaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttccgcac 2640  
 ctttctctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtggtc atgtgggagg tgctggccta 2700  
 tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760  
 gtaccgctcg ccgcaccca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820  
 ttggcacaag gaccgggcgc agcggcctcg ctttcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880  
 15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcaggt gcccaccccc 2940  
 tgccttcgtc cggagctgct ttgacctcgg agggggcagc ggtggcgggtg ggggcctcac 3000  
 cgtggggggac ttgctggact ccatccgcat gggccggtag cgagaccact tcgctgcggg 3060  
 cggatactcc tctctgggca tgggtgtacg catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120  
 catcacctc atgggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgcgggccca 3180  
 20 gctgaccagc acccaggggc ccgcgccgca cctctga 3217

<210> 7  
 <211> 1497  
 25 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <308> U83508  
 30 <300>

<302> angiopoietin 2  
 <310> U83508

35 <400> 7

atgacagttt tccttttctt tgcttttctc gctgccattc tgactcacat aggggtgcagc 60  
 aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120  
 tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180  
 cagtacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaaccga tttctcttcc 240  
 40 cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gcaaaaaactt 300  
 gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtcg gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360  
 cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420  
 cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc cagggtactaa atcaaaactt tcgacttgag 480  
 atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540  
 45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600  
 atggaaggaa aacacaagga agagtgggac accttaaagg aagagaaaaga gaaccttcaa 660  
 ggcttggtta ctcgtaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720  
 accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtcacaaac 780  
 cttgtcaatc tttgcactaa agaagggtgt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840  
 50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctggtt ttaataaaaag tggaaatctac 900  
 actatattata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtgt tttgcaatat ggatgtcaat 960  
 gggggagggt gactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaagaggc 1020  
 tgggaaggaa ataaaaatggg ttttggaaat ccctccggtg aatattggct ggggaatgag 1080  
 tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140  
 55 gaagggaacc gagcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaaac 1200  
 tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260  
 cagggtgctg atttcagcac taaagtgtc actgtatgtg caaatgtgcc 1320  
 ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380  
 ttctatactg cgggacaaaa ccatggaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440  
 60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgattc gacctttaga tttttga 1497

<210> 8  
<211> 3417  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5  
<300>  
<310> XM001924

10  
<300>  
<302> Tiel

<400> 8

atggtctggc	gggtgcccc	tttcttgtc	cccatcctc	tcttggctt	tcatgtggc	60	
gcgccggtg	acctgacgt	gctggccaac	ctgcccgtc	cggaccccc	gcgcttctt	120	
15	ctgacttg	tgtctggga	ggccggggc	gggaggggt	cggacgcct	180	
ctgctgctg	agaaggacg	ccgtatcgt	cgcacccgc	ccgggccacc	cctgcgcct	240	
gcgcgcaac	gttcgcacca	ggtcacgct	cgcggcttct	ccaagccct	ggacctcgt	300	
ggcgtcttct	cctgcgtgg	cggtgctgg	gcgcggcgca	cgcgcgtcat	ctacgtgcac	360	
aacagccctg	gagcccac	gcttccagac	aaggtcacac	acactgtgaa	caaaggtgac	420	
20	accgctgtac	tttctgcac	tgtgcacaag	gagaagcaga	cagacgtgat	480	
aacggatcct	acttctacac	cctggactgg	catgaagccc	aggatgggcg	gttctgtctg	540	
cagctcccaa	atgtgcagcc	accatcgagc	ggcatctaca	gtgccactta	cctggaagcc	600	
agccccctgg	gcagcgcct	cttctggctc	atcgtgcggg	gttgtggggc	tgggcgctgg	660	
gggccaggct	gtaccaagga	gtgccagggt	tgcctacatg	gaggtgtctg	ccacgacat	720	
25	gacggcgaat	gtgtatgccc	ccctggcttc	actggcacc	gctgtgaaca	780	
gagggccgtt	ttgggcagag	ctgccaggag	cagtggccag	gcataatcag	ctgccggggc	840	
ctcaccttct	gcctcccaga	cccctatggc	tgtcttctgt	gatctggctg	gagaggaagc	900	
cagtgcgaag	aagcttgtgc	ccctgggtcat	tttggggctg	attgccgact	ccagtgccag	960	
tgtcagaatg	gtggcacttg	tgaccgggtc	agtgggttgt	tctgccccct	tgggtggcat	1020	
30	ggagtgcact	gtgagaagtc	agaccggatc	ccccagatcc	tcaacatggc	ctcagaactg	1080
gagttcaact	tagagacgat	gccccggatc	aactgtgcag	ctgcagggaa	ccccctcccc	1140	
gtgccccgca	gcataagagc	acgcaagcca	gacggcactg	tgtctctgtc	caccaaggcc	1200	
attgtggagc	cagagaagac	cacagctgag	ttcgaggtgc	cccgttgggt	tcttgcggac	1260	
agtgggttct	gggagtgccg	tgtgtccaca	tctggcggcc	aagacagccg	gcgcttcaag	1320	
35	gtcaatgtga	aagtgccttc	cgtgccccct	gctgcacctc	ggctcctgac	caagcagagc	1380
cgccagcttg	tggctctccc	gctggtctcg	ttctctgggg	atggaccat	ctccactgtc	1440	
cgctgcact	accggcccca	ggacagtacc	atggactgggt	cgaccattgt	ggtggacccc	1500	
agtgagaacg	tgacgttaat	gaacctgagg	ccaaagacag	gatacagtgt	tcgtgtgcag	1560	
ctgagccggc	caggggaagg	aggagagggg	gcctgggggc	ctcccaccct	catgaccaca	1620	
40	gactgtcctg	agccttctgt	gcagccgttg	ttggagggtc	ggcatgtgga	aggcactgac	1680
cggtctcgag	tgactgggtc	cttgcccttg	gtgcccgggc	cactgggtgg	cgacgggttc	1740	
ctgctgcgcc	tgtgggacgg	gacacggggg	caggagcggc	gggagaacgt	ctcatcccc	1800	
caggcccgca	ctgccctcct	gacgggactc	acgcctggca	cccactacca	gctggatgtg	1860	
cagctctacc	actgcaccct	cctggggccc	gcctcgcccc	ctgcacacgt	gcttctgccc	1920	
45	cccagtgggc	ctccagcccc	ccgacacctc	cacgcccagg	ccctctcaga	ctccgagatc	1980
cagctgacat	ggagcacc	ggaggctctg	cctgggcca	tatccaagta	cgttgtggag	2040	
gtgcagggtg	ctgggggtgc	aggagacca	ctgtggatag	acgtggacag	gcctgaggag	2100	
acaagcacca	tcattccgtg	cctcaacgcc	agcacgcgct	acctcttccg	catgcggggc	2160	
agcattcagg	ggctcgggga	ctggagcaac	acagtagaag	agtccaccct	gggcaacggg	2220	
50	ctgcaggctg	agggccagtc	cgaagagagc	cgggcagctg	aagagggcct	ggatcagcag	2280
ctgacccctg	cggtgggtgg	ctccgtgtct	gccacctgcc	tcacctcct	ggctgcccc	2340	
ttaacctctg	tgtgcatccg	cagaagctgc	ctgcatcgga	gacgcacctt	cacctaccag	2400	
tcaggctcgg	gcgaggagac	catcctgcag	ttcagctcag	ggaccttgac	acttaccctg	2460	
cggccaaaac	tgcagcccga	gccccctgag	taccagtgct	tagagtggga	ggacatcacc	2520	
55	tttgaggacc	tcacggggga	ggggaacttc	ggccagggtc	tccggggccat	gatcaagaag	2580
gacgggctga	agatgaacgc	agccatcaaa	atgtgaaag	agtatgcctc	tgaaaatgac	2640	
catcgtgact	ttgcgggaga	actggaagtt	ctgtgcaa	tggggcatca	cccccaacatc	2700	
atcaacctcc	tgggggctg	taagaaccga	ggttacttgt	atatcgctat	tgaatatgcc	2760	
60	ccctacggga	acctgctaga	tttctgtcgg	aaaagccggg	tcctagagac	tgaccagct	2820
tttgcctcag	agcatgggac	agcctctacc	cttagctccc	ggcagctgct	gcgtttctgc	2880	
agtgatgcgg	ccaatggcat	gcagtacctg	agtgagaagc	agttcatcca	caggggacctg	2940	
gctgcccggg	atgtgctgg	cggagagaac	ctggcctcca	agattgcaga	cttcggcctt	3000	

5 tctcgggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060  
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120  
 gtcctttcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180  
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggctac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240  
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctgg cgggaccgtc cctatgagcg accccccttt 3300  
 gccagattg cgtacagct agggcgcagc ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360  
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggccctga 3417

10 <210> 9  
 <211> 3375  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> TEK  
 <310> L06139

20 <400> 9  
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctccttct tggaaactgtg 60  
 gaaggtgccca tggacttgat ctgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120  
 tctctcacct gccattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcacctat aggaaggac 180  
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240  
 gaatgggcta aaaaagtgtg ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300  
 25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360  
 caagcttccct tccctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420  
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatgggtcc 480  
 ttcattccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540  
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcg gccagggtata taggaggaaa cctcttcacc 600  
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660  
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720  
 atttgccctc ctgggtttat gggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780  
 ggcagaactt gtaaagaaag gtgcagtggg caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840  
 ctccctgacc cctatgggtg ttctgtgcc acaggctgga agggctctgca gtgcaatgaa 900  
 35 gcatgccacc ctgggtttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960  
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcagg gctccagtgt 1020  
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080  
 gtaaacagtg gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140  
 gaagaaatga ccctgggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaaccat 1200  
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tccctcccc tgactcagg 1260  
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320  
 gttaaagtct ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380  
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440  
 cttctataca aaccggttaa tcaactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500  
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggct 1560  
 cgctgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620  
 atcggactcc ctccctcaag aggtctaaat ctccctgccta aaagtcagac cactctaaat 1680  
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740  
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagtcc caggcaactt gacttcgggtg 1800  
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagcag tacgtggctc gagctagagt caacaccaag 1860  
 gccacggggg aatggagtga agatctcact gcttggacc ttagtgacat tcttccctct 1920  
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980  
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040  
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100  
 55 ggcttagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160  
 agcaaccagc ccttttctca tgaactgggtg accctccag aatctcaagc accagcgga 2220  
 ctccggagggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280  
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaagt gcaaaggaga 2340  
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctccagggact 2400  
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460  
 tggaaatgaca tcaaatctca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520  
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

5 gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttgga 2640  
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700  
 gccattgagt acgcgccccca tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760  
 gagacggacc cagcattttgc cattgccaat agcaccgct ccacactgtc ctcccagcag 2820  
 10 ctccttcact tcgctgccga cgtggcccgg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880  
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940  
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000  
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060  
 gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120  
 15 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180  
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcgga gaagccttat 3240  
 gagaggccat catttgcca gatattggtg tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300  
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360  
 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10  
 <211> 2409  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <300>  
 25 <302> beta5 integrin  
 <310> X53002  
 <400> 10  
 30 ncbsncvwra tgccgcgggc ccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60  
 ctcctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120  
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180  
 cggctccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggagg 240  
 gagatagaga gcccagccag cagcttccat gtccctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300  
 35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360  
 ctccggcccgt gtgacaagac cacttccag ctacaggttc gccagggtgga ggactatcct 420  
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatc 480  
 cggagcctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa ctccgggtg 540  
 ggatttggtt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgagggtac 600  
 40 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagttg tttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660  
 cgccatctgc tgccctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacacag 720  
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780  
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaag gatgcactgc atttgcgtgt gttcacaca 840  
 gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900  
 45 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960  
 tcccttgccct tgcttgagga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgagtg 1020  
 acaaaaaacc atttatgtct gtacaagaat ttacagccc tgatacctgg aacaacggtg 1080  
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140  
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttctt 1200  
 50 actgctacct gccaaagatgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggtctgaag 1260  
 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320  
 acggagcatg tgttgcccct cggcgccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380  
 acctacaact ctgcagctgc ctcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgccaac 1440  
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggtacct gggcaccagg 1500  
 55 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560  
 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggag tgcagctgca accagtgtc ctgcttcgag 1620  
 agcgagtttg gcaagatcta tgggcctttc ttgtagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680  
 aacaaggag tctctgtctc aggcattggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740  
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800  
 60 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcagggag 1860  
 ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgcctccact gcccgatgc atgcagcacc 1920  
 aagagagatt gcgtcgagtg cctgtgctc caactggga aacctgacaa ccagacctgc 1980  
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

		gaggctgtgc	tatgttttcta	caaaaccgcc	aaggactgcg	tcattgatgtt	cacctatgtg	2100
		gagctcccca	gtgggaagtc	caacctgacc	gtcctcaggg	agccagagt	tggaacacc	2160
		cccaacgcca	tgaccatcct	cctggctgtg	gtcggtagca	tcctccttgt	tggtgcttga	2220
		ctcctggcta	tctggaagct	gcttgtcacc	atccacgacc	ggagggagt	tgcaaagttt	2280
5		cagagcgagc	gatccagggc	ccgctatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaaagcct	2340
		atctccacgc	acactgtgga	cttcaccttc	aacaagttca	acaaatccta	caatgggcact	2400
		gtggactga						2409
10	<210>	11						
	<211>	2367						
	<212>	DNA						
	<213>	Homo sapiens						
15	<300>							
	<302>	beta3 integrin						
	<310>	NM000212						
	<400>	11						
20		atgcgagcgc	ggccgcggcc	ccggccgcgc	tgggcgactg	tgctggcgct	ggggggcgctg	60
		gcggggcggtg	gcgtaggagg	gcccacacac	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgccag	120
		cagtgccttg	ctgtgagccc	catgtgtgcc	tggtgtctctg	atgagggcct	gcctctgggc	180
		tcacctcgct	gtgacctgaa	ggagaatctg	ctgaaggata	actgtgcccc	agaatccatc	240
		gagttcccag	tgagtgaggg	ccgagtacta	gaggacaggg	ccctcagcga	caagggctct	300
25		ggagacagct	cccaggtcac	tcaagtcagt	cccagagga	ttgcactccg	gctccggcca	360
		gatgattcga	agaatttctc	catccaagtg	cggcaggtgg	aggattaccc	tgtggacatc	420
		tactacttga	tggacctgtc	ttactccatg	aaggatgatc	tgtggagcat	ccagaacctg	480
		ggtaccaagc	tggccaccca	gatgcgaaag	ctcaccagta	acctgcggat	tggcttcggg	540
		gcattttgtg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
30		aacccttgct	atgatatgaa	gaccacctgc	ttggccatgt	ttggctacaa	acacgtgctg	660
		acgctaactg	accaggtgac	ccgcttcaat	gaggaagtga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
		aaccgagatg	ccccagaggg	tggctttgat	gccatcatgc	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
		aagattggct	ggaggaatga	tgcattccac	ttgctgggtg	ttaccactga	tgccaagact	840
		catatagcat	tggacggaag	gctggcaggg	attgtccagc	ctaatagcgg	gcagtgtcat	900
35		gttggtagtg	acaatcatta	ctctgcctcc	actaccatgg	attatccctc	tttggggctg	960
		atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aatttgatct	ttgcagtga	tgaaaatgta	1020
		gtcaatctct	atcagaacta	tagtgagctc	atcccaggga	ccacagttgg	ggttctgtcc	1080
		atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	gttgatgctt	atgggaaaat	ccgttctaaa	1140
		gtagagctgg	aagtgcgtga	cctccctgaa	gagttgtctc	tatccttcaa	tgccacctgc	1200
40		ctcaacaatg	aggctcatcc	tggcctcaag	tcttgatgg	gactcaagat	tgagacacg	1260
		gtgagcttca	gcattgaggg	caagggtgca	ggctgtcccc	aggagaagga	gaagtccttt	1320
		accataaagc	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatcgctc	aggctacctt	tgattgtgac	1380
		tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcaacaatgg	caatgggacc	1440
		tttgagtgtg	gggtatgccg	ttgtgggcct	ggctggctgg	gatcccagtg	tgagtgtctc	1500
45		gaggaggact	atcgcccttc	ccagcaggac	gaatgcagcc	cccgggaggg	tcagcccgtc	1560
		tgagccagc	ggggcgagtg	cctctgtggg	caatgtgtct	gccacagcag	tgactttggc	1620
		aagatcacgg	gcaagtactg	cgagtgtgac	gacttctcct	gtgtccgcta	caagggggag	1680
		atgtgctcag	gcatggcca	gtgcagctgt	ggggactgcc	tgtgtgactc	cgactggacc	1740
		ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	tggtgctgtg	1800
50		tgacagcgcc	gcggcaagtg	tgaatgtggc	agctgtgtct	gtatccagcc	gggtcctcat	1860
		ggggacacct	gtgagaagtg	ccccacctgc	ccagatgcct	gcacctttaa	gaaagaatgt	1920
		gtggagtgtg	agaagtttga	ccgggagccc	tacatgaccg	aaaatacctg	caaccgttac	1980
		tgccgtgacg	agattgagtc	agtgaagag	cttaaggaca	ctggcaagga	tgagtgtaat	2040
		tgtacctata	agaatgagga	tgactgtgtc	gtcagattcc	agtactatga	agattctagt	2100
55		ggaaagtcca	tcctgtatgt	ggtagaagag	ccagagtgtc	ccaagggccc	tgacatcctg	2160
		gtggctcctg	tctcagtgat	gggggccatt	ctgctcattg	gccttgccgc	cctgctcatc	2220
		tggaactcc	tcattcaccat	ccacgaccga	aaagaattcg	ctaaatttga	ggaagaacgc	2280
		gccagagcaa	aatgggacac	agccaacaac	ccactgtata	aagaggccac	gtctaccttc	2340
60		accaatatca	cgtaccgggg	cacttaa				2367
	<210>	12						

<211> 3147  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> alpha v intergrin  
<310> NM0022210

<400> 12  
10 atggccttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggctccc ggggcctccc gcttcttctc 60  
tcgggactcc tgctacctct gtgcccgcgc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120  
tactctggcc ccgaggaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttcgt gccagcgcg 180  
tcttcccggg tgttcttctc cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240  
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tggctcttcta cccgcgggtg ccagccaatt 300  
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaggatg atccattgga atttaagtcc 360  
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420  
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctggttgaac atgctttctt 480  
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540  
ggacagggat tttgtcaagg aggatcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600  
20 cttgggtggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660  
atcgtatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720  
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgcggagat 780  
ttcaatgggt atggcataga tgactttgtt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840  
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900  
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960  
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020  
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080  
ctgaatggat ttgaggtctt tgacaggttt ggagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140  
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgtccat atgggggtga agataaaaaa 1200  
30 ggaattgttt atatcttcaa tggaaatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaact 1260  
cttgaagggc atgtggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320  
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380  
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgtctggtc tgaagtgtac 1440  
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagt 1500  
35 tctgttttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tccaggaaa 1560  
cttaatttcc aggtggaact tctttggat aactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620  
gcactgtttc tctacagcag gtcccaagt cactccaaga acatgactat ttcaagggg 1680  
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740  
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800  
40 acaacaggct tgcaaccat cttaaccag ttacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860  
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agttctgta 1920  
gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980  
gctcagaatc aaggagaagg tgctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040  
gctgatttca tcgggggtgt ccgaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100  
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160  
actcaactct tagctggtct tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220  
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagtgtga 2280  
tctcacaagg ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taaggaggat ctcgagtcct 2340  
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400  
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460  
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tcacaaatata ataataaac tctgttgtat 2520  
atccttcatt atgataattg tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580  
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaaac actgaaaaga atgacacggg tgccgggcaa 2640  
ggtagcgagg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700  
55 actttgggtt gtggagtgc tcagtgtctt aagattgtct gccaaagtgg gagattagac 2760  
agaggaaaaga gtgcaatctt gtactgtaaa gcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820  
aaagaaaatc agaatcttc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880  
tttctttata agaatcttcc aattgaggat atcaccact ccatctggg taccactaat 2940  
gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000  
60 gttctagcag gattgttgc actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060  
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120  
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13  
<211> 402  
5 <212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)  
10 <310> AF000177  
  
<400> 13  
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggtt 60  
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120  
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180  
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaaat agacttggaa 240  
aaggagagtg acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300  
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360  
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402  
  
<210> 14  
<211> 1923  
<212> DNA  
25 <213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> c-myb  
30 <310> NM005375  
  
<400> 14  
atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60  
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120  
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180  
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240  
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300  
cagagagtga tagagcttgc acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360  
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420  
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttattttacca ggcacacaag 480  
40 agactggggg acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540  
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaagggtc aacaggaagg ttatctgcag 600  
gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660  
atggggtttt ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720  
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780  
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840  
cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaaagc gaataaagga attagaattg 900  
ctcctaattg caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960  
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020  
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080  
50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctctg ccagcaagggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140  
accttctgga ataattgtta gaacctctta gaatttgag aaacactcca atttatagat 1200  
tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260  
tccaccccc ccatgtgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320  
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccctcag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380  
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccatcc aaacatgcac ttgcagctca agaaaattaaa 1440  
tacggctccc tgaagatgct acctcagaca cctctcctc tagtagaaga tctgcaggat 1500  
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560  
cccttactga agaaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620  
ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680  
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agtccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740  
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acagggtccct ggcgagcccc 1800  
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcattcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctgggtcatg 1920  
tga 1923

5 <210> 15  
<211> 544  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> c-myc  
<310> J00120

15 <400> 15  
gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgccgggc cccggccgct cctgggtccc 60  
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120  
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180  
cagcgagagg cagagggagc gagcggggcg cgggctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240  
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttgcgcctctg 300  
20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cggtcgcga cccttgccgc atccacgaaa 360  
ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420  
gcgactctcc cgacgcgggg aggtatttct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480  
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540  
gtag 544

25 <210> 16  
<211> 618  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A1  
<310> NM004428

35 <400> 16  
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgtgca gtctggccgc tgctgatcgc 60  
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagtccgga atgaggacta caccatacat 120  
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180  
40 gacgctgcca tggagcagta cactactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240  
cagccccagt ccaaggacca agtcgctgg ggcacagtc gccccagtg caagcatggc 300  
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcacctggg caaggagttc 360  
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agacgctgc 420  
ttgagggtga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtccctcaggc ccatgtcaat 480  
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagagggtg gggttctaca tagcatcggg 540  
cacagtgcgt ccccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgtcct tccacttctg 600  
ctgctgcaaa ccccgtga 618

50 <210> 17  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <400> 17  
atggcgcccg cgcagcgccc gctgctcccg ctgtgctcc tgctgttacc gctgccgcg 60  
ccgcccttcg cgcgcgccga ggacgccgcc cgcgccact cggaccgcta cgcgctctac 120  
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180  
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240  
60 ccgccggcgg agcgcagtgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300  
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360  
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagtgc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

5      gagtccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc aacctcccaa tgctgtggac 480  
       cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540  
       cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggaggctg ccgcctcttc 600  
       ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642  
 10      <210> 18  
       <211> 717  
       <212> DNA  
       <213> Homo sapiens  
 15      <300>  
       <302> ephrin-A3  
       <310> XM001787  
 20      <400> 18  
       atggcgggcgt ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60  
       ctggcccaag ggcccgagg ggctgtgga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120  
       aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180  
       atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtggggcccg gggcgggacc gggggccgga 240  
       ggcgggggcag agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300  
       gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360  
       aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420  
       ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480  
       atgaagggtg tgcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540  
       ctccccctg taccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600  
       gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660  
       cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctctatga cgttcttggc ctccctag 717  
 30      <210> 19  
       <211> 606  
       <212> DNA  
       <213> Homo sapiens  
 35      <300>  
       <302> ephrin-A3  
       <310> XM001784  
 40      <400> 19  
       atgcggctgc tgccccctgct gcggactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctctg 60  
       cgccgggggct ccagccctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct cagggttgctt 120  
       cgaggagacg ccgtggtgga gctgggctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180  
       tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtagat ggtggactgg 240  
       ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300  
       ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360  
       ggcttttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420  
       tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480  
       gcccacctcg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540  
       cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttctgt tctgcgaatt 600  
       ctgtga 606  
 55      <210> 20  
       <211> 687  
       <212> DNA  
       <213> Homo sapiens  
 60      <300>  
       <302> ephrin-A5  
       <310> NM001962

<400> 20  
 atgttgcaagc tggagatgtt gacgctggtg tttctggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60  
 caggaccccg gctccaaggg cgtcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120  
 cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatgtt 180  
 5 tttctgcccct actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgcctctac 240  
 atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaaggggt caagagatgg 300  
 gaatgtaacc ggccctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360  
 ttactccct tttctctagg atttgaattc aggcaggcc gagaatattt ctacatctcc 420  
 tctgcaatcc cagataatgg aagaaggctc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480  
 10 acaaatagct gtatgaaaac tataggtgtt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540  
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600  
 ggcgagaacg cggcacaaac accaaggata cccagccgac ttttggcaat cctactgttc 660  
 ctcttggcga tgcttttgac attatag 687

15  
 <210> 21  
 <211> 2955  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20  
 <400> 21  
 atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60  
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgcgtcc 120  
 ggggtgggaag aagtcagtggt ctacgatgaa aacctgaaca ccacccgcac ctaccaggtg 180  
 25 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccacctcat caaccggcgg 240  
 ggggcccacat gcatctacac agagatgcgc ttactgtga gagactgcag cagcctccct 300  
 aatgtcccag gatcctgcaa ggagaccttc aacttgtatt actatgagac tgactctgtc 360  
 attgccacca agaagtcagc cttctggtct gaggccccc acctcaaagt agacaccatt 420  
 gctgcagatg agagcttctc ccagggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480  
 30 gaagtcagga gctttgggac tcttactcgg aatggttttt acctcgcttt tcaggattat 540  
 ggagcctgta tgtctctctc ttctgtcgtt gtcttcttca aaaagtgttc cagcattgtg 600  
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctggtgatt 660  
 gctcggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720  
 aacggggatg gggaaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780  
 35 cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagcgaggaa 840  
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctcccac 900  
 tgcacctgtc ggaccgggta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcact 960  
 agcgtcccat caggtccccg caatgttatc tccatcgtca atgagacgtc catcattctg 1020  
 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctaaa catcatctgc 1080  
 40 aaaaagtgcc gggcagaccg ccggagctgc tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140  
 cccaggcagc tgggctgac ggaagtccgc gtctccatca gcagcctgtg ggcccacac 1200  
 ccctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagtctcca gcaagagtcc cttcccccca 1260  
 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagccgccc cctccaccgt tcccatcatg 1320  
 caccaagtca gtgccactat gaggagcatc accttgatc ggccacagcc ggagcagccc 1380  
 45 aatggcatca tcctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440  
 tcctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgct gcctggcatg 1500  
 gtatatgtgg tacaggtgctg tgcccgcact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560  
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcat agctgaggga gcagctgccc 1620  
 ctgattgtctg gctcggcagc ggccgggggtc gtgttcgttg tgtccttggt ggccatctct 1680  
 50 atcgtctgta gcaggaaacg ggcttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740  
 cattacagca caggccgagg ctccccagg atgaagatct acattgacct cttcacttat 1800  
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860  
 attgaagagg tcatcggagc aggggagttt ggagaagtgt acaaggggctg tttgaaactg 1920  
 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagacctga aggcagggtg ctccggagaag 1980  
 55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggac agttcgacca tcctaaccatc 2040  
 attcgcctgg aggggtgtgtt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100  
 gagaatgggt catttgattc tttctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160  
 cttgtgggta tgctcagggg catcgctgct ggcatgaagt acctggctga gatgaattat 2220  
 tgcacatggg acctggctgc taggaacact ctgggtcaac gtaacctggg gtgcaagggt 2280  
 60 tccgactttg gctctcccag ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340  
 tccttggggg ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag agggccatcg ctaccgcaag 2400  
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520  
 taccggctgc cccaccccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580  
 tggcagaagg accggaacag cgggccccgg tttgcgga tttgtcaacac cctagataag 2640  
 atgatccgga acccggcaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700  
 5 cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760  
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttctca ctgctggctt cacttcctc 2820  
 cagctggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880  
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940  
 acggcaatgg catga 2955  
 10  
 <210> 22  
 <211> 3168  
 <212> DNA  
 15 <213> Homo sapiens  
 <400> 22  
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgtgctcgc cgccgtggaa 60  
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatcctcca 120  
 20 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180  
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagt tatccggcgc 240  
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300  
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360  
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420  
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480  
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540  
 tatggcgctg gcctgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagt cccccgcac 600  
 atccagaatg gcgccatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660  
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720  
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctgggtgcc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780  
 gaggcgctg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840  
 caaggggatg accctgttac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggac 900  
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccctt ggacatgcc 960  
 tgcacaacca tcccctccgc gcccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020  
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080  
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140  
 tacgcaccac cctgacctag cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgtggcc 1200  
 cacacccagt acaccttcga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagccccctc 1260  
 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggagtgctc 1320  
 40 atcatgcac atgggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380  
 cagcccaatg cgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagtga 1440  
 tacaacgcca acccataaaa aagccccacc aaacagggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500  
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgtacagc 1560  
 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccagtgacc agacaagcat ccaggagaag 1620  
 45 ttgccactca tcatcggtc ctccggcgtt ggctgggtt actcggagta cacggacaag 1740  
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740  
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800  
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860  
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttgccg aggtctgcag tggccacctg 1920  
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980  
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggccaagt cgaccatcc 2040  
 aacgtgcatc accctggaggg ttgctgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100  
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160  
 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggagacatg 2220  
 55 aactatgttc accgtgacct gggtgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc 2280  
 aagtgctcgg actttgggct ctacagcttt cttagaggac atacctcaga cccacctac 2340  
 accagtcccc tggcggaaaa cgtcccatc cgtgggacag ccccggaagc catccagtac 2400  
 cggaagtcca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460  
 tcctatgggg agcggcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaatcaa tgccattgag 2520  
 60 caggactatc gggtgccacc gcccatggac tgcccagagc ccctgcacca actcatgctg 2580  
 gactgttggc agaaggaccg caacaccgg cccaagtctg gccaaattgt caacacgcta 2640  
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtctg	tggagggcca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggcacggg	aagaaccaag	3000
	cgggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccgcc	tcgcccgccg	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgccg	gctgccgggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtgg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccagggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggcttcgca	cggggttcat	ctggcggcgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggttggtg	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcgagc	540
	tttggggcac	tttccaaggc	tggcttctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcttgcag	600
	tcgtctcatc	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agacctcac	tggggcggag	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcattcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggatgg	tgccctgtggg	tgccctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaaag	840
	gagtcaccag	gccgccccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggccc	900
	tgccctcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	cgcgcagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgtctc	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggg	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaatatcac	cacaaaccag	gctgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccacac	1500
	gtgaccagtc	agtgaaactc	cgtgcagctg	cgcgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccagggtc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtggtcat	cgctatcgtc	1740
	tgccctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgctcctg	gaatgaagg	ttatattgac	ccttttacct	acgaggacct	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaat	ttggggaagt	gtgccgtgg	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagagggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggc	tacaccgaga	ggcagcggcg	ggacttccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	caccccaata	taatccggct	cgagggcggtg	2100
	gtcaccacaa	gtcggccagt	tatgatcctc	acgtagttca	tggaaaaactg	cgccctggac	2160
	tccttcctcc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggtcatcc	agctggtggg	catgttgctg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaag	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttcctgg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccatccgct	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgttgagct	gctgggtgctg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aatcttccca	gattgtcaat	accctggaca	agctcatccg	caatgctgct	2700
	agcctcaagg	tcatttgccag	cgctcagttc	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

gtccagatt acacaacctt cagcagatt ggtgattggc tggatgccat caagatggg 2820  
cggatacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggt ggccagatg 2880  
acggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940  
agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24  
<211> 2964  
<212> DNA  
10 <213> Homo sapiens

<400> 24  
atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tcgttggccg cagctttgga agagaccctg 60  
ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120  
15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180  
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacaggttg ggtccacgg 240  
cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgcctgagtg cctgtccctg 300  
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgatgcg 360  
gacacggcca cgccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420  
20 gtggccgagg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaagggtgaat 480  
gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540  
cagggtgcct gcatggccct gctatccctg cacctcttct acaaaaagtg cgcccagctg 600  
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccggtggc 660  
ggtagctgcg tgggtggatgc cgtccccgcc cctggcccca gccccagcct ctactgccgt 720  
25 gaggatggcc agtggggcca acagccggctc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780  
gcagctgagg ggaacaccaa gtgccgagcc tgtgccagg gcacctcaa gccctgtca 840  
ggagaagggt cctgccagcc atgccagcc aatagccact ctaacacccat tggatctgcc 900  
gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttcagg gcacgcacag acccccgggg tgcaccctgc 960  
accacccctc cttcggtccc gcggagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc cttccctgcac 1020  
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt ggccgagagg acctcaccta cgccctccgc 1080  
tgccgggagt gccgaccgg aggcctcctg ggcctctgag ggggagacct gacttttgac 1140  
cccgcccccc gggacctggg ggagccctgg gtggtgggtc gagggctacg tccggacttc 1200  
acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac gggggccgctc 1260  
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtag ctctgcagt gtctgacatc 1320  
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcacc 1380  
agtggggcgt ggtgggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggtgccag 1440  
agcgtgcggg tctgaagac gtcaaaaaac cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500  
gccagctacc tgggtcagggt acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggc cttcgggccag 1560  
gaacatcaca gccagaccca actggatgag agcgagggtt ggccgggagca gctggccctg 1620  
40 attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggtc ctggtcctgg tggtcattgt ggtcgcagtt 1680  
ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gatccgaat attcggacaa acacggagac 1740  
tatctcatcg gacatggtag taaggcttac atcgaccctt tcaacttatga agacccta 1800  
gaggctgtga gggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagagggtg 1860  
attgggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggcgggc tcaaggcccc agggaagaag 1920  
45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 1980  
tttctgagcg aggcctccat catgggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgctggag 2040  
ggcgtgggtc ccaacagcat gccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100  
ctggactcct tctgcgggt aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160  
ctgcgggggc tgcctcggg catgcggtac cttgccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220  
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtc gcaaaagtgc tgactttggc 2280  
ctttcccgat tctggagga gaactcttcc gatccacct acacgagctc cctgggagga 2340  
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2400  
agtatgcct ggagttacgg gatttgtgat tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccg 2460  
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520  
55 ccgccccagc actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580  
cggaaatgcc ggccccgctt cccccagggtg gtcagcgccc tggacaagat gatccgggac 2640  
cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccggag aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700  
cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtggcg agtggcttcg ggccatcaaa 2760  
atgggaagat acgaagccg tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggtcagc 2820  
60 catatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880  
atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940  
ggaggaccgg ccccgagta ctga 2964

<210> 25  
<211> 1041  
5 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-B1  
10 <310> NM004429

<400> 25  
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60  
ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120  
15 aaccccaagt tcctgagtgga gaagggttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180  
gacatcatct gcccgcgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240  
gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300  
tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360  
tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420  
20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480  
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540  
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600  
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gaggggccca 660  
ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720  
25 ttccgcgctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780  
ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggtgcccctc 840  
tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900  
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gcccacta tgagaaggctg 960  
agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccgcg 1020  
30 aacatctact acaaggtctg a 1041

<210> 26  
<211> 1002  
35 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>

<400> 26  
40 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60  
agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gacctatct attggaattc ctggaactcc 120  
aaattttctac ctggacaagg actggtacta taccacacaga taggagacaa attggatatt 180  
atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agttttatatg 240  
45 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300  
tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaatc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360  
ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420  
tcttttgagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480  
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagtctt gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540  
50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600  
aaaccaaatac caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660  
ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720  
atcatcatca cgctgggtgt cctcttctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780  
ccgcagcaca cgaccacgct gtgcgtcagc acactggcca caccgaagcg cagcgggaac 840  
55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900  
tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960  
atgcccccg cagagcccggc gaacattttac tacaaggtct ga 1002

60 <210> 27  
<211> 1023  
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```
5 atgggggcccc cccattcttg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
gttttggggc tgggtgtctg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
agggttcagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
ctctgcccc gggcccgcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
ctgtacctgg taggggggtg tcagggcccg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
atgaagggtg ttctccgagt gggacaaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctctg 660
15 cccctccca gcatgcctgc agtggtggg gcagcagggg ggtggcgct gctcttgctg 720
ggcgtggcag gggctgggg tgccatgtgt tggcgagagc ggcgggcca gccttcggag 780
agtcgccacc ctggtcctgg ctccctcggg aggggaggg ctctgggctc ggggggtgga 840
ggtgggatgg gacctcgga ggtgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtg ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
tga 1023
```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```
35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
cgcggggacc cggcggttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccctgg 180
gacgcacggc cgcccccgcc cgccccctcc ttccgccagg tgcctgcct gaaggagctg 240
gtggcccgag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcca agaactgtct ggcttcggc 300
ttcgcgctgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccagag ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt ggggctgctg 420
ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cagctgcgc gctctttgtg 480
ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgccggcgcc cgctgtacca gctcggcgct 540
gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggaaccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
cgggcctgga accatagcgt caggggaggc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccagggcgt 720
ggcgcctgcc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cactgccag acccgccgaa 840
gaagccacct ctttggaggg tgcgctctct ggcacgcgcc actccaccc atccgtgggc 900
cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cactccctg ggacacgct 960
50 tgtcccccg tgtacgcca gaccaagcac ttccctact cctcaggcga caaggagcag 1020
ctgcggccct ccttctact cagctctctg agggccagcc tgactggcg cggaggctc 1080
gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc cagggtgccc 1140
cgctgcccc agcgtactg gcaaatgcgg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
gcgcagtgcc cctacggggg gtcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccagggt ctgtggcggc ccccgaggag 1320
gaggacacag acccccgtcg cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggtggtgc ccccaggcct ctggggctcc 1440
aggcacaacg aacgcgcctt cctcagggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
gccaagctct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tcggggactg cgcttggctg 1560
60 cgaggagacc cagggggtgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
ctggccaagt tctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggctcttc 1680
ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740
```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800  
 ctgtcgggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860  
 ctccgcttca tccccaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920  
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980  
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcggggc cggcgccccg gcctcctggg cgctctgtg 2040  
 ctgggcctgg acgatatacca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcggggccag 2100  
 gaccgcgcg ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160  
 cccagggaca ggctcacgga ggcatcgcgc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220  
 gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggcttcaag 2280  
 10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagttcgt ggctcacctg 2340  
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgagc agagctcctc cctgaatgag 2400  
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttcccta cgcttcattg gccaccacgc cgtgcgcata 2460  
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgagg gctccatcct ctccacgctg 2520  
 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580  
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttgggtg cacctcacct caccacgcg 2640  
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700  
 cggagacag tgggtgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760  
 cagatgccgg cccacggcct attccctcgg tcgggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820  
 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880  
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940  
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000  
 atctacaaga tcctcctgct gcaggcgctac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060  
 ttctcatcagc aagtttggaa gaacccccaca ttttccctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120  
 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgcgctggg ggccaagggc 3180  
 25 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240  
 aagctgactc gacaccgtgt cactacgtg ccactcctgg ggctactcag gacagcccag 3300  
 acgcagctga gtcggaagct cccggggacg acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360  
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30  
 <210> 29  
 <211> 567  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35  
 <300>  
 <302> K-ras  
 <310> M54968

40  
 <400> 29  
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60  
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgata caacaataga ggattcctac 120  
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctccttg atattctcga cacagcagg 180  
 45 caagaggagt acagtgcaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240  
 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300  
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggctcctag taggaaataa atgtgatttg 360  
 ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaattcct 420  
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480  
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540  
 50 tcaaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

55  
 <210> 30  
 <211> 3840  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60  
 <300>  
 <302> mdr-1  
 <310> AF016535  
 <400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagtg	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atggtggttg	gaactttggc	tgccatcatc	180
5	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtggttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
	aatgcaggaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acaggggtct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attggtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcaggttt	cattttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgcttttc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctgggtatg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaa	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaagggtga	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagttca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacaga	gggatgggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccctatga	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	gggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accatttgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcattgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaattgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgtatg	gccttatttt	gtgttggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttcogac	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgacctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttgagg	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttcttttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggatccata	cagaaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tggaattaca	2820
	ttttccttca	ccaggccaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggcctg	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgata	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaatagcc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccogacc	ggacatocca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtggctccg	3240
55	ctccttggag	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctcogagca	cacctgggca	tcgtgtocca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttgagtgaa	3600
	gccacgctag	ctctggatac	agaaagtga	aagggtgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780  
gcacagaaag gcatctatctt ttcaatgggtc agtgtccagg ctggaacaaa ggcgcagtga 3840

5 <210> 31  
<211> 1318  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)  
<310> XM009232

<400> 31  
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgctg cccagcctct 60  
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120  
ctgggacagg acctctgcag gaccacgacg gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180  
gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240  
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300  
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg ctttctctgt 360  
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420  
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggtccagg aaggtgaaga agggcgtcca 480  
aaggatgacc gccacctccg tggtgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggg 540  
ttccacaaca acgacacctt ccacttccctg aaatgctgca acaccaccaa atgcaacgag 600  
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660  
gggaacagca cccatggatg ctctcttgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720  
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggtg 780  
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgccaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840  
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900  
30 cagtaccgca gtggggctgc tctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960  
ctgctaataa ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020  
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080  
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggacctca gttttcccag 1140  
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggagggaaggc 1200  
35 cgtgggccaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgttgtgtg 1260  
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32  
<211> 636  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45 <300>  
<302> Bak  
<310> U16811

<400> 32  
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60  
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120  
taccgccatc agcaggaaca ggaggtgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180  
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240  
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtctc agaccatgtt gcagcaactg 300  
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgttttag 360  
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420  
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggtcgac 480  
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540  
ctgaacttgg gcaatggctc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600  
60 ggccagtttg tggtaacgaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5 <300>  
 <302> Bax alpha  
 <310> L22473

<400> 33  
 10 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180  
 gagtgtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300  
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360  
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480  
 ctctctcct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540  
 ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20 <210> 34  
 <211> 657  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> Bax beta  
 <310> L22474

30 <400> 34  
 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180  
 35 gagggtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360  
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480  
 40 ctctctcaagc ctctcacc ccaccaccgc gccctcaca ccgccctgc ccaccgtcc 540  
 ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtgggtgccct 600  
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35  
 <211> 432  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <300>  
 <302> Bax delta  
 <310> U19599

<400> 35  
 55 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgcccgc tggacacaga cccccccga 120  
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180  
 gttgtcgcct ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggt 240  
 ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300  
 60 ggctggatga aagaccaggg tggttgggac ggcctcctct cctactttgg gacgccacg 360  
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420  
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36  
 <211> 495  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> Bax epsolin  
 10 <310> AF007826  
  
 <400> 36  
 atggacgggt cccgggagca gcccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 15 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180  
 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaactg 360  
 gtgctcaagg ctggcgtaga atggcgtagt ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420  
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480  
 aggtgccgga actga 495  
  
 <210> 37  
 25 <211> 582  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> bcl-w  
 30 <310> U59747  
  
 <400> 37  
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60  
 35 aagctgagggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120  
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgacc 180  
 ttctctgatc tggcggtctca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240  
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300  
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggga 360  
 40 caagtgcagg agtggatggg gccctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420  
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacgggggac gggccctgga ggagggcggg 480  
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatcagtg aggacagtg tgacgggggc cgtggcactg 540  
 ggggcccctg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582  
  
 45 <210> 38  
 <211> 2481  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 50 <300>  
 <302> HIF-alpha  
 <310> U22431  
  
 55 <400> 38  
 atggagggcg ccggcggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60  
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120  
 gtcctcagtg tgccacttcc acataatgtg agttcgcgac ttgataaggc ctctgtgatg 180  
 aggtttacca tcagctatct gcgtgtgagg aaacttcttg atgctgggtg tttggatatt 240  
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tgggtttgtt 300  
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtga caaatatcatg 360  
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtggt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatattg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatattgagcc agaagaactt ttagggcggc caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtagtggt gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgc 1080
cttaaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gcccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcaccaaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgtga aacgcaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatttgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccattt tctactcagg acacagattt agacttgag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttcagc tacgttcctt cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaag ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagt ccacatcat accataaga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaactgt ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgctc gagaaagcga 2160
30 aaaaatggaac atgatgggtc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc agggtagaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a
2481

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

<400> 39
atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgagg gcccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgccggcgag gtgggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gttaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagg gctgggtgcc 240
accctgcgcc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagatcc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggccga 360
gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gagggggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a
481

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>  
<302> ID2B  
<310> M96843

5

<400> 40  
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttgag caccgcctgg 60  
gcacatccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41  
<211> 486  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15

<300>  
<302> ID4  
<310> Y07958

20

<400> 41  
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgcgcgcggg ctgcggcggc 60  
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag caccggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120  
gcggcggcgg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcggccg aggcggcggc cgacgagccg 180  
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctgggtgcc 240  
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300  
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggccc tgctgaggca gccaccaccg 360  
cccgcgccgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgcgcgccgc gaccccgctc 420  
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480  
cgctga 486

30

<210> 42  
<211> 462  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35

<300>  
<302> IGF1  
<310> NM000618

40

<400> 42  
atgggaaaaa tcagcagctc tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgattttctg 60  
aaggatgaaga tgcacacccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120  
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180  
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac aggggtatggc 240  
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300  
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360  
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420  
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43  
<211> 591  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55

<300>  
<302> PDGFA  
<310> NM002607

60

<400> 43  
atgaggacct tggcttgccg gctgctcttc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120  
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180  
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaaa gcggcccctg 240  
 cccattcggg ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300  
 5 gtcattttac agattcctcg gagtcaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360  
 cccccgtgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420  
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480  
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540  
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591  
 10

<210> 44  
 <211> 528  
 <212> DNA  
 15 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> PDGFRA  
 <310> XM003568  
 20

<400> 44  
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60  
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120  
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgaccat 180  
 25 cctgctgtgg cagcctatgc tgtggactca gacaatgcat acattgggtg cacctacaaa 240  
 aacgaggaa acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgtc 300  
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgacctg tccctgagga ggaggacctg 360  
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420  
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480  
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tccgtgtaa 528

<210> 45  
 <211> 1911  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> PDGFRB  
 40 <310> XM003790

<400> 45  
 atgcggtctc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60  
 45 ctccctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120  
 gagcttgctc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180  
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240  
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300  
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360  
 ccagatccca cgtgggctt cctccctaata gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420  
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480  
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540  
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600  
 tctgatgctt actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660  
 gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcaccttca tgtgcattgt gatcgggaat 720  
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcgggt ggtggagccg 780  
 gtgactgact tcctcttgga tatgccttac ccatccgct ccatacctgca catccccagt 840  
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgaccat 900  
 caggatgaaa aggccatcaa catcaccgtg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960  
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020  
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080  
 agcgtggcgg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140  
 ctgacactgg ttgcggtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

```

gaggatgctg aggtccagct ctccttccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtgtg 1260
gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
ctgccgcccc cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
5 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgcgtct gcagcacgtg 1500
gatcggccac tgcggtgctg ctgcacgctg cgcaacgctg tgggccagga cacgcaggag 1560
gtcatcgttg tgccacactc cttgcccttt aagtggtggg tgatctcagc catcctggcc 1620
ctggtggtgc tcaccatcat ctcccttata atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
10 tacgtggacc ccacgtcagc gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc cagggttcat 1860
ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
    <211> 1176
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20 <300>
    <302> TGFbeta1
    <310> NM000660

    <400> 46
25 atgcgcctc ccgggctgctg gctgctgccc ctgctgctac cgctgctgtg gctactggtg 60
   ctgacgcctg gcccgccggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
   gtgaagcgga agcgcatcga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
   agccccccga gccaggggga ggtgcccggc ggcccgtgct ccgaggccgt gctcgccctg 240
   tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
30 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaccca caacgaaac 360
   tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
   cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgcgtct gctgaggagg 480
   ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
   cgatacctca gcaaccggct gctggcaccg agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
   agcgccact gtcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
   actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
   ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccagacc 840
   ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgcgtgct gcagctgtac 900
40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
   aactttctgc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020
   ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcggcgg cgcctgctgt cgtgccgcag 1080
   gcgctggagc cgtgcccacg cgtgtactac gtgggcccga agcccaaggt ggagcagctg 1140
   tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45 <210> 47
    <211> 1245
    <212> DNA
50 <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> NM003238

55 <400> 47
   atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcata tggtcacggt cgcgctcagc 60
   ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
   gcggggcaga tctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcttgagccc 180
60 gaggaagtcc ccccggagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
   aaggcgagcc ggagggcggc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
   aaggagggtt acaaaataga catgccgccc ttcttccctt ccgaaaatgc catcccgcgc 360

```

```

      actttctaca gaccctactt cagaattgtt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
      gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtcttttcgtt tgcagaaccc aaaagccaga 480
      gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
      acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
5      ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
      aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatcca 720
      aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcagggtattg atggcacctc cacatatacc 780
      agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gacccccacat 840
      ctcttgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa cggcggaag 900
10     aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
      ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtgaaat ggatacacga acccaaaggg 1020
      tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
      agcagggctc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tcttgctgc 1140
      gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15     gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagctc tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

      <210> 48
      <211> 1239
20     <212> DNA
      <213> Homo sapiens

```

```

      <300>
      <302> TGFbeta3
25     <310> XM007417

```

```

      <400> 48
      atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtcttgcccc tgctgaactt tgccacgggtc 60
      agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
30     gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
      gtgatgacct acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcacccg ggagctgctg 240
      gaggatgctc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
      tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
      gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
35     aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caacccagc 480
      tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
      gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
      tcttttgatg tctactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
      ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40     aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccattgc 780
      cgtggagatc tggggcgcc ccaagaagcag aaggatcacc acaacctca tctaactctc 840
      atgatgattc cccacacccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
      gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
      tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45     gccaaactct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
      gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctcgccctg ctgcgtgccc 1140
      caggacctgg agccccgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
      ctctccaaca tgggtgtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

```

```

50     <210> 49
      <211> 1704
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens

```

```

55     <300>
      <302> TGFbeta2
      <310> XM003094

```

```

60     <400> 49
      atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tegtctgtg gacgcgtatc 60
      gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcaactgac 120

```

	aacaacggtg	cagtcaagtt	tcacaaactg	tgtaaatttt	gtgatgtgag	atccccacc	180
	tgtgacaacc	agaaatcctg	catgagcaac	tgcagcatca	cctccatctg	tgagaagcca	240
	caggaagtct	gtgtggctgt	atggagaaag	aatgacgaga	acataacact	agagacagtt	300
	tgccatgacc	ccaagctccc	ctaccatgac	tttattcttg	aagatgctgc	ttctccaaag	360
5	tgcatatatga	aggaaaaaaa	aaagcctggg	gagactttct	tcatgtgttc	ctgtagctct	420
	gatgagtgc	atgacaacat	catcttctca	gaagaatata	acaccagcaa	tcctgacttg	480
	ttgctagtca	tatttcaagt	gacaggcatc	agcctcctgc	caccactggg	agttgccata	540
	tctgtcatca	tcatcttcta	ctgctaccgc	gttaaccggc	agcagaagct	gagttcaacc	600
	tgggaaaccg	gcaagacgcg	gaagctcatg	gagttcagcg	agcactgtgc	catcatcctg	660
10	gaagatgacc	gctctgacat	cagctccacg	tgtgccaaaca	acatcaacca	caacacagag	720
	ctgctgcccc	ttgagctgga	caccctgggtg	gggaaagggtc	gctttgctga	gggtctataag	780
	gccaagctga	agcagaacac	ttcagagcag	tttgagacag	tggcagtc	gatctttccc	840
	tatgaggagt	atgcctcctg	gaagacagag	aaggacatct	tctcagacat	caatctgaag	900
	catgagaaca	tactccagtt	cctgacgggt	gaggagcggg	agacggagtt	ggggaaacaa	960
15	tactggctga	tcaccgcctt	ccacgccaag	ggcaacctac	aggagtacct	gacgcggcat	1020
	gtcatcagct	gggaggacct	gcgcaagctg	ggcagctccc	tcgcccgggg	gattgtctac	1080
	ctccacagt	atcacactcc	atgtgggagg	cccaagatgc	ccatcgtgca	cagggacctc	1140
	aagagctcca	atatacctcgt	gaagaacgac	ctaacctgct	gcctgtgtga	ctttgggctt	1200
	tccctgcgtc	tggaccctac	tctgtctgtg	gatgacctgg	ctaacagtgg	gcaggtggga	1260
20	actgcaagat	acatggctcc	agaagtccta	gaatccagga	tgaatttgga	gaatgttgag	1320
	tccttcaagc	agaccgatgt	ctactccatg	gctctggtgc	tctgggaaat	gacatctcgc	1380
	tgtaatgcag	tgggagaagt	aaaagattat	gagcctccat	ttggttccaa	ggtgcgggag	1440
	cacccctgtg	tcgaaagcat	gaaggacaac	gtgttgagag	atcgagggcg	accagaaatt	1500
	cccagcttct	ggctcaacca	ccagggcatc	cagatgggtg	gtgagacgtt	gactgagtgc	1560
25	tggggaccag	accagaggc	ccgtctcaca	gccagtggtg	tggcagaacg	cttcagtga	1620
	ctgggagcatc	tggacaggct	ctcggggagg	agctgctcgg	aggagaagat	tcctgaagac	1680
	ggctccctaa	acactacca	atag				1704
30	<210> 50						
	<211> 609						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> TGFbeta3						
	<310> XM001924						
	<400> 50						
40	atgtctcatt	acaccattat	tgagaatatt	tgctctaaag	atgaatctgt	gaaattctac	60
	agtcccaaga	gagtgacttt	tcctatcccc	caagctgaca	tggataagaa	gcgattcagc	120
	tttgtcttca	agcctgtctt	caacacctca	ctgctctttc	tacagtgtga	gctgacgctg	180
	tgtacgaaga	tggagaagca	cccccagaag	ttgcctaagt	gtgtgcctcc	tgacgaagcc	240
	tgacacctgc	tggacgcctc	gataatctgg	gccatgatgc	agaataagaa	gacgttcact	300
45	aagcccttgg	ctgtgatcca	ccatgaagca	gaatctaaag	aaaaagggtcc	aagcatgaag	360
	gaaccaaatac	caatctctcc	accaattttc	catgggtctgg	acaccctaac	cgtgatgggc	420
	attgcgtttg	cagcctttgt	gatcggagca	ctcctgacgg	gggccttctg	gtacatctat	480
	tctcacacag	gggagacagc	aggaaggcag	caagtcccca	cctccccgcc	agcctcggaa	540
	aacagcagtg	ctgcccacag	catcggcagc	acgcagagca	cgccttgctc	cagcagcagc	600
50	acggcctag						609
	<210> 51						
	<211> 3633						
55	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> EGFR						
60	<310> X00588						
	<400> 51						

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
	gtccttgggg	atgttgaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccttca	acacagtggg	gogaatttct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaagt	atgtactacg	aaaattccta	tgctttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtt	agcaacaacc	ctgccttggt	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gacttttctc	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaataca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	tgggcaagtc	ccccagtgc	tgctgcccac	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggt	tgccgcaaata	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgtctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccaggggca	aatacagctt	tgggtgccacc	tgctggaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctcc	gcaagtgtta	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacgggaata	1020
	gggtattgggtg	aattttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccc	tggtcatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggtg	ttttgtgtat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgctttt	1260
	gagaacctag	aaatcatac	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgagctc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataat	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacaaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtgtc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	ttcttggccg	gaatgtcagc	cagggcagg	aatgcgtgga	caagtgcgaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgctgcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctg	aaggctgtcc	aacgaaagg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tcctcttgct	gctggtgggtg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgtctgcg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaat	gctgggtctc	2160
	ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggactc	tggtccccag	aagggtgagaa	agttaaaaat	2220
	cccgtgcgta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcatc	2340
40	tgctccacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcgggtg	cctcctggag	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaaag	gcataaacta	cttggaggac	cctgcgttgg	tgcaccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaaacgtac	tgggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtggc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgtatg	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaaagg	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgcccagag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctacctgtgc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgct	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtacct	catcccacag	3060
	caggccttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccac	3180
	aaggaaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgcttt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttctt	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actcagtggt	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52  
<211> 3768  
<212> DNA  
5 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ERBB2  
<310> NM004448

10 <400> 52

atggagctgg	cggccttgtg	ccgctggggg	ctcctcctcg	ccctcttgcc	ccccggagcc	60
gcgagcacc	aagtgtgcac	cggcacagac	atgaagctgc	ggctccctgc	cagtcccag	120
acccacctg	acatgctccg	ccacctctac	cagggtgccc	aggtggtgca	gggaaacctg	180
15 gaactcacct	acctgcccac	caatgccagc	ctgtccttcc	tgcaggatat	ccaggaggtg	240
cagggctacg	tgctcatcgc	tcacaaccaa	gtgaggcagg	tcccactgca	gaggctgcgg	300
atttgtgcgag	gcacccagct	ctttgaggac	aactatgccc	tggccgtgct	agacaatgga	360
gaccgctga	acaataccac	ccctgtcaca	ggggcctccc	caggaggcct	gcgggagctg	420
cagcttcgaa	gcctcacaga	gatcttga	ggaggggtct	tgatccagcg	gaacccccag	480
20 ctctgctacc	aggacacgat	tttgtggaag	gacatcttcc	acaagaacaa	ccagctggct	540
ctcacactga	tagacaccaa	ccgctctcgg	gcctgccacc	cctgttctcc	gatgtgtaag	600
ggctcccgt	gctggggaga	gagttctgag	gattgtcaga	gcctgacgcg	cactgtctgt	660
gccggtggct	gtgcccgctg	caaggggcca	ctgcccactg	actgctgcca	tgagcagtg	720
gctgcggct	gcacggggcc	caagcactct	gactgcctgg	cctgcctcca	cttcaaccac	780
25 agtggcatct	gtgagctgca	ctgcccagcc	ctggtcacct	acaacacaga	cacgtttgag	840
tccatgcccc	atcccagagg	ccggtatata	ttcggcgcca	gctgtgtgac	tgctgtctcc	900
tacaactacc	tttctacgga	cgtgggatcc	tgcaccctcg	tctgccccct	gcacaaccaa	960
gaggtgacag	cagaggatgg	aacacagcgg	tgtgagaagt	gcagcaagcc	ctgtgcccga	1020
gtgtgctatg	gtctgggcat	ggagcacttg	cgagaggtga	gggcagttac	cagtgccaat	1080
30 atccaggagt	ttgtggctg	caaggagacc	tttgggagcc	tggcatttct	gccggagagc	1140
tttgatgggg	acccagcctc	caacactgcc	ccgtccagc	cagagcagct	ccaagtgttt	1200
gagactctgg	aagagatcac	aggttaccta	tacatctcag	catggccgga	cagcctgcct	1260
gacctcagcg	tcttccagaa	cctgcaagta	atccggggac	gaattctgca	caatggcgcc	1320
tactcgtgta	ccctgcaagg	gctgggcatc	agctggctgg	ggctgcgctc	actgagggaa	1380
35 ctgggcagtg	gactggccct	catccaccat	aacaccacc	tctgcttcgt	gcacacgggtg	1440
ccctggggacc	agctctttcg	gaaccgcgac	caagctctgc	tccacactgc	caaccggcca	1500
gaggacgagt	gtgtgggcga	gggcctggcc	tgccaccagc	tgtgcgcccg	agggcactgc	1560
tggggtccag	ggcccaccca	gtgtgtcaac	tgcagccagt	tccttcgggg	ccaggagtgc	1620
gtggaggaat	gccgagtact	gcaggggctc	cccaggaggt	atgtgaatgc	caggcactgt	1680
40 ttgcccgtg	accctgagtg	tcagcccagc	aatggctcag	tgacctgttt	tggaccggat	1740
gctgaccagt	gtgtggcctg	tgcccactat	aaggaccctc	ccttctgcgt	ggcccgtgct	1800
cccagcgtg	tgaacctga	cctctcctac	atgcccatct	ggaagtctcc	agatgaggag	1860
ggcgcatgcc	agccttgccc	catcaactgc	accactcct	gtgtggacct	ggatgacaag	1920
ggctgccccg	ccgagcagag	agccagccct	ctgacgtcca	tcgtctctgc	ggtgggtggc	1980
45 attctgctgg	tcgtggtctt	gggggtggtc	tttgggatcc	tcatcaagcg	acggcagcag	2040
aagatccggg	agtacacgat	gcggagactg	ctgcaggaaa	cggagctggt	ggagccgctg	2100
acacctagcg	gagcgatgcc	caaccaggcg	cagatgcgga	tcctgaaaga	gacggagctg	2160
aggaagggtg	aggtgcttgg	atctggcgct	tttggcacag	tctacaaggg	catctggatc	2220
cctgatgggg	agaatgtgaa	aattccagtg	gccatcaaag	tgttgaggga	aaacacatcc	2280
50 cccaaagcca	acaaagaaat	cttagacgaa	gcatacgtga	tggctgggtg	gggctcccca	2340
tatgtctccc	gccttctggg	catctgctgt	acatccacgg	tgcagctggt	gacacagctt	2400
atgccctatg	gctgcctctt	agaccatgtc	cgggaaaacc	gcggacgcct	gggctcccag	2460
gacctgctga	actggtgtat	gcagattgcc	aaggggatga	gctacctgga	ggatgtgcgg	2520
ctcgtacaca	gggacttggc	cgctcggaac	gtgctggtca	agagtcccaa	ccatgtcaaa	2580
55 attacagact	tcgggctggc	tcggctgctg	gacattgacg	agacagagta	ccatggagat	2640
gggggcaagg	tgcccatcaa	gtggatggcg	ctggagtcca	ttctccgccc	gcggttcacc	2700
caccagagtg	atgtgtggag	ttatgggtgtg	actgtgtggg	agctgatgac	ttttggggcc	2760
aaaccttacg	atgggatccc	agcccgggag	atccctgacc	tgctggaaaa	gggggagcgg	2820
ctgccccagc	cccccatctg	caccattgat	gtctacatga	tcattggtcaa	atgttgagat	2880
60 attgactctg	aatgtcggcc	aagattccgg	gagttgggtg	ctgaattctc	ccgcatggcc	2940
agggaccccc	agcgctttgt	ggctcatccag	aatgaggact	tgggcccagc	cagtcccttg	3000
gacagcacct	tctaccgctc	actgctggag	gacgatgaca	tgggggacct	ggtggatgct	3060

5 gaggagtatc tgggtacccca gcagggcttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120  
 ggcattggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180  
 ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc cccagggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240  
 gctgggtccg atgtatttga tgggtgacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300  
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggaccccac agtacccttg 3360  
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc cgtgacctga gccccagcc tgaatatgtg 3420  
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480  
 cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc aagactctct ccccagggaa gaatggggtc 3540  
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600  
 10 ggaggagctg cccctcagcc ccacccctct cctgccttca gcccagcctt cgacaacctc 3660  
 tattactggg accaggaccc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720  
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53  
 <211> 1986  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> ERBB3  
 <310> XM006723

25 <400> 53  
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60  
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg ctccgatcc 120  
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtcca ataggcagct ctgctaccac 180  
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240  
 cataatcggc cgccgagaga ctgctgggca gagggcaaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300  
 30 tctgggggat gctggggccc aggccttggt cagtgtctgt cctgtcgaaa ttatagccga 360  
 ggagggtgct gtgtgacca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccac 420  
 gagggccgaat gcttctcctg ccacccggaa tgccaacca tggagggcac tgccacatgc 480  
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgcccatt ttcgagatgg gcccactgt 540  
 gtgagcagct gccccatgg agtcctaggt gccaaagggc caatctacaa gtaccagatg 600  
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgcatgag aactgcacc aggggtgtaa aggaccagag 660  
 cttcaagact gtttaggaca aacactgggt ctgactggca aaacctatct gacatggct 720  
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtt ttcatgatgc tggcgggcac ttttctctac 780  
 tggcgtgggc gccggattca gaataaaagg gctatgaggc gatacttggg acggggtgag 840  
 agcatagagc ctctggaccc cagtgagaag gctaacaaag tcttggccag aatcttcaaa 900  
 40 gagacagagc taaggaagct taaagtgtt aagattccag tcttggaaac tgtgcacaaa 960  
 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020  
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080  
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgctg ggactatgcc cagggtcatc tctgacgctt 1140  
 gtactcaat atttgcctct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200  
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaaggggat gtactacctt 1260  
 gaggaacatg gtatgggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgctact caagtcaccc 1320  
 agtcagggtc aggtggcaga ttttggtgtg gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380  
 ctgctatata gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440  
 gggaaatata cacaccagag tgatgtctgg agctatgggt tgacagtgtg ggagttgatg 1500  
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560  
 aagggggagc gggtggcaca gcccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620  
 aagtgttggg tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680  
 accaggatgg cccgagaccc accacggtat ctggtcataa agagagagag tgggcttggg 1740  
 atagcccctg ggccagagcc ccattggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800  
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860  
 acactggggt ccgccctcag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920  
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc agggtaactc tggggttctt 1980  
 ccttag 1986

60 <210> 54  
 <211> 1437

<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
5 <302> ERBB4  
<310> XM002260

<400> 54  
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcggt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60  
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120  
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180  
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240  
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300  
gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360  
15 atggtcatgg tcaaattgtg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420  
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480  
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540  
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600  
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660  
20 agccctcttc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720  
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780  
gctcctgttg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840  
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900  
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960  
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtgga ggagaaccct 1020  
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080  
gcattcaatg tgccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140  
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgccca 1200  
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260  
30 agcaccttcc agcacccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320  
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gtctctcctg 1380  
aagccaggca ctgtgtgccc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55  
<211> 627  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

40 <300>  
<302> FGF10  
<310> NM004465

<400> 55  
45 atgtggaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60  
tgctgctgct ttttgttgct gttcttgggtg tcttcggtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120  
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcctt 180  
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240  
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300  
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcgaggtt 360  
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420  
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaaatgga 480  
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540  
aatggaaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600  
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56  
60 <211> 679  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF11  
 <310> XM008660

5 <400> 56  
 aatggcggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agcccggggg 60  
 cagccggccg gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120  
 gaagcagctc ctcctcctgc tgtccaaggt ggcactgtgc ggggggcggc ccgcgcggcc 180  
 ggaccgcggc cgggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240  
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300  
 cttcaccacac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcacccatcc agagcgccaa 360  
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagtctgc cgcatttcac 420  
 agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480  
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggcctggaca aggagggcca 540  
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccaacttc tgcccaagct 600  
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660  
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57  
 <211> 732  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25 <300>  
 <302> FGF12  
 <310> NM021032

<400> 57  
 30 atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60  
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120  
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180  
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240  
 cagggatact tcctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300  
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360  
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420  
 ttactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480  
 tccacactgt accgccagca agaatacaggc cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540  
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600  
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccacgctac atgaaattgg agaaaacaa 660  
 gggcggttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720  
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58  
 <211> 738  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <300>  
 <302> FGF13  
 <310> XM010269

<400> 58  
 55 atggcggcgg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60  
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120  
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180  
 agaccagagc ctgagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggtaccac 240  
 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcacaaaag atgaggacag cacttacact 300  
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctcgcga gtgtgggcta tccaaggagt tcaaaacaa 360  
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420  
 tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540  
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600  
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660  
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720  
 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59  
 <211> 624  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF16  
 15 <310> NM003868

<400> 59  
 atggcagagg tggggggcgt cttcgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60  
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120  
 20 atcgagggga agctgcagcg tggtcacccc acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180  
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240  
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctggct 300  
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360  
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420  
 25 gaaaactggg acaacaccta tgccctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480  
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540  
 cagaaattca ctcaactttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600  
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35 <300>  
 <302> FGF17  
 <310> XM005316

40 <400> 60  
 atgggagccg cccgcctgct gcccaacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60  
 tgtcaaactc agggggagaa tcaccgctct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120  
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180  
 accagtggca agcagctgca ggtcaccggg cgtcgcctct ccgccaccgc cgaggacggc 240  
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300  
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360  
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420  
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480  
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggcccaact tcatcaagcg cctctaccaa 540  
 50 ggccagctgc ctttcccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600  
 gccccaccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61  
 <211> 624  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> FGF18  
 <310> AF075292

<400> 61  
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60  
 caggtacagg tgctgggtgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120  
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180  
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240  
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300  
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360  
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcacg gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420  
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480  
 10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctacccaag 540  
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgcgg 600  
 atccggccca cacaccctgc ctgag 624

15 <210> 62  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF19  
 <310> AF110400

<400> 62  
 25 atgcccggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg cgggcctctg gctggccgtg 60  
 gccggggcgcc ccctcgccctt ctccggacgcg gggcccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120  
 cccatccgcc tgccggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180  
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240  
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300  
 30 ctctgcatgg gcgccgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcggg ggaagactgt 360  
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420  
 ctcccgtctt ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480  
 ccactctctc atttctgcc catgctgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540  
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600  
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

<210> 63  
 <211> 468  
 40 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 63  
 45 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60  
 ggggaattaca agaagcccaa actcctctac ttagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120  
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180  
 ctgagtgagg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240  
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300  
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatata ccaagaagca tgcagagaag 360  
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420  
 ggccagaaag caatcttggt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

<210> 64  
 55 <211> 636  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 60 <302> FGF20  
 <310> NM019851

<400> 64  
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60  
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120  
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcgcgcggc gggccggggg ctgcccagct ggcgcacctg 180  
 cacggcatcc tgcgcgcgcg gcagctctat tgcgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240  
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300  
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctt ctatcttggg 360  
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420  
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480  
 10 actggccgca ggtatcttgg ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540  
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600  
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65  
 <211> 630  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF21  
 <310> XM009100

25 <400> 65  
 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60  
 cttctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120  
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180  
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240  
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300  
 30 ttcctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360  
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420  
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggacaacg tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480  
 ccagctcgct tcctgccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggatc 540  
 ctggccccc agcccccga tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600  
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 636

40 <210> 66  
 <211> 513  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <300>  
 <302> FGF22  
 <310> XM009271

50 <400> 66  
 atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60  
 gcgggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120  
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcgggcgc 180  
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gcacagatcc tggagatccg ctctgtacac 240  
 gtgggcgctg tggctcatcaa agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300  
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcatcgaa 360  
 gagaacggcc acaacacctt cgcctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420  
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggcccccg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480  
 tccgcccact tcctgcccgt cctgggtctc tga 513

60 <210> 67  
 <211> 621  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF4  
<310> NM002007

5

<400> 67  
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60  
gcgccctggg cggggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacgg cacgctggag 120  
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180  
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240  
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggct tccacctcca ggcgctcccc 300  
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcgga acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360  
gtggagcggg gcgtgggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420  
agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttcaccgatg agtgacggt caaggagatt 480  
15 ctctctccca acaactacaa cgctacgag tcctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540  
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtg cgcaccacat gaaggtcacc 600  
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68  
<211> 597  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25 <300>  
<302> FGF6  
<310> NM020996

<400> 68  
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgtgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60  
ctaagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120  
tcgaggggct ggggcacccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180  
ggggtgaact ggaaaagtgg ctatttgggt ggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240  
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300  
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcaggcgt ggtgagtctc 360  
tttggagtga gaagtgcctt ctctgttggc atgaacagta aagggaagatt gtacgcaacg 420  
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480  
tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540  
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69  
<211> 150  
<212> DNA  
45 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF7  
<310> XM007559

50

<400> 69  
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60  
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120  
tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70  
<211> 628  
<212> DNA  
60 <213> Homo sapiens

<300>

&lt;302&gt; FGF9

&lt;310&gt; XM007105

&lt;400&gt; 70

```
5  gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgttttg 60
   gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
   cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
   tctcagcgcg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
   tactatccag ggaaccagga aagaccacag cggatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10  agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtgga ctctacctcg ggatgaatga 360
   gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
   cgaagaaaac tgggtataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg aacttggaag 480
   gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
   gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaaag tacctgaact 600
15  gtataaggat attctaagcc aaagttaga                                     628
```

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 2469

20 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; FGFR1

25 &lt;310&gt; NM000604

&lt;400&gt; 71

```
atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
30  gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gcccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
   gagtcccttc tgggtccacc cggtagcctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
   gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cgaaaagcaa ccgcacccgc 240
   atcacagggg aggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
   tgcgtaacca gcagcccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
   gctctccctc cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35  acagataaca ccaaaccaaa ccgtatgcc ctagctccat attggacatc ccagaaaag 480
   atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttaa atgcccttcc 540
   agtgggaccc caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaatt caaacctgac 600
   cacagaattg gaggtacaaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
   gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
40  cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tcccctcacc ggccatcct gcaagcaggg 780
   ttgcccgcca acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taagggtgtac 840
   agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
   ggcccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
   aaagagatgg aggtgcttca cttaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
45  tctttggcgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
   gccctgggaag agaggccggc agtgatgacc tcgcccctgt acctggagat catcatctat 1140
   tgcacagggg ccttctctcat ctctgcatg gtggggtcgg tcactcgtcta caagatgaag 1200
   agtggtacca agaagagtga cttccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
   atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
50  gttcttcttg ttccggccatc acggctctcc tccagtggga ctcccatgct agcagggggtc 1380
   tctgagtatg agcttcccga agacctctgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
   ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg cagggtggtgt tggcagaggc tatcgggctg 1500
   gacaaggaca aaccaaccg tgtgacaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggacgca 1560
   acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55  cataagaata tcatcaacct gctgggggccc tgcacgcagg atggctcctt gtatgtcatc 1680
   gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg aggtacctgc aggcccgag gccccaggg 1740
   ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctctc caaggacctg 1800
   gtgtcctgcg cctaccaggt ggcccgaggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
   caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg atgcacagag acaatgtgat gaagatagca 1920
60  gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
   cgactgcctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta caccaccag 2040
   agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcactctggg cggctcccca 2100
```

	tacccccggtg	tgccctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggagggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gaccacactt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgccccctg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	cccgcacccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccggagg	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgccctgggc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtggtg	gccactggta	caaggagggc	agtgcgctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggaggg	gccgcctaga	gattgccagc	tccctacctg	aggatgctgg	ccgtaccttc	300
25	tgccctggcac	gaggctccat	gatcgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgtgtgccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggctgcgcc	atcagcactg	gagtctcgtg	atggagagcg	tggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgtatgat	720
	gtgctggagc	gggtccccga	ccggcccatc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtggtgg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tccgagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgcagacatc	aatagctcag	aggtggagggt	cctgtacctg	960
	cggaaacgtgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gctcacggtg	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcgag	cgtccacagg	ccggcacccc	1200
40	cgcgcgcccc	ccactgtgca	gaagctctcc	cgttccctc	tggcccgaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttcgggcaa	gtcaagctca	tccctggtag	gaggcgtgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccctag	gcgagggctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggccct	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tgggtgtctgc	1620
	acccaggaag	ggccccctgt	cgtgatcgtg	gagtgcgccc	ccaagggaaa	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggctc	tccgagcagt	1740
	gaggggcccgc	tctccttccc	agtcctggtc	tccctgcgct	accagggtgg	ccgaggcatg	1800
50	cagtatctgg	agtcctcgaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccgcaa	tgtgctgggt	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggg	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cgggtggagga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccccact	gccccccaga	gctgtcgggt	2160
	ctgatgcgtg	agtgtctggc	cgcagcggcc	tcccagaggc	ctacctcaa	gcagctgggt	2220
	gagggcgtgg	acaaggtcct	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggaccct	attccccctc	tgggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccccct	gccattggga	tccagctcct	tccccctcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73  
<211> 1695  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5

<300>  
<302> MT2MMP  
<310> D86331

10

<400> 73  
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60  
cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccattctgacc 120  
tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180  
agggccttcc gcggtgtggga gcaggccacg cccctgggtct tccaggaggt gccctatgag 240  
15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300  
cacggcgaca gctcgccggtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360  
ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420  
actgacctgc atggaacaa cctcttcctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480  
gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540  
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600  
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccaactg tgacgccacg gcggccaggc 660  
cggcctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac cccagggtgg gaagccagag 720  
cggcccccaa agcggggccc ccagtcacg ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780  
ggccccaa tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840  
25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcagatc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900  
atgcccatcg ggcacttctg gcgtgggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960  
caagacggtc gttttgtctt tttcaaaggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020  
ctggagcccg gctaccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080  
attgacacgg ccattctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140  
30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gccatcagt 1200  
gtctggcagg ggatccctgc ctccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260  
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggatggag 1320  
cccggtacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380  
ggccccgat ggcccgacgt ggcccgcccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440  
35 ggggcggaca gcgcagagg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccggggtc 1500  
aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacgggtgaac 1560  
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct caccacgcg 1620  
ctggtgcaga tgcagcga ggggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680  
40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74  
<211> 1824  
<212> DNA  
45 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> MT3MMP  
<310> D85511

50

<400> 74  
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttccgggggtg 60  
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120  
ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctacctc caccgactga cccagaaatg 180  
55 tcagtgtctg gctctgcaga gacctgcag tctgcctag ctgccatgca gcagttctat 240  
ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300  
tgccgtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360  
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420  
ccaaaagtga gagacctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480  
60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagt aattagaaaa tggcaaacgt 540  
gatgtggata taaccattat ttttgcattc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600  
ggagaggggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720  
 tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780  
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840  
 gatgatttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900  
 5 agacctctac cgacagtgc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960  
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020  
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttggtttc 1080  
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140  
 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200  
 10 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260  
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320  
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380  
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440  
 aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagga tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500  
 15 ttctacaaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggat agaacttga 1560  
 tatccaagat ccattcctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620  
 gaaggacaca gcccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680  
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740  
 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800  
 20 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75  
 <211> 1818  
 25 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> MT4MMP  
 30 <310> AB021225

<400> 75  
 atgcggcgcc ggcagcccg gggacccggc ccgcccggcc cagggcccgg actctcgcg 60  
 ctgccgctgc tggcgctgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggaccgg cgggggctgc 120  
 35 gccgcgcggg aaccgcgcgc ggcgcgcgag gacctcagcc tgggagtggg gtggctaagc 180  
 aggttcgggtt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagtagag 240  
 ctgtctaagg ccatacacagc catgcagcag tttgggtggc tggaggccac cggcatcctg 300  
 gacgaggcca ccctggccct gatgaaaacc ccacgctgct ccctgccaga cctccctgtc 360  
 ctgacccagg ctgcgaggag acgccaggct ccagccccc ccaagtggaa caagaggaaac 420  
 40 ctgctcgtgga gggtcgggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacggtgcgt 480  
 gcactcatgt actacgccct caaggtctgg agcgacattg cgcccctgaa cttccacgag 540  
 gtggcgggca gcaccgccga catccagatc gacttctcca aggccgacca taacgacggc 600  
 taccctctcg acgcccggcg gcaccgtgcc cacgccttct tccccggcca ccaccacacc 660  
 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctcctc ggatgcccac 720  
 45 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gaggttggcc acgccattgg gtttaagccat 780  
 gtggccgctg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgaccgctg 840  
 cgctacgggc tcccctacga ggacaagggt gcgctctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900  
 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctcccctgc tgccggagcc ccagacaac 960  
 cggctccagc ccccgcccag gaaggacctg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020  
 50 gtggcccaga tccgggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggctgacg 1080  
 cgggacgggc accgtgtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140  
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcctg tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200  
 ttcttttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggatacccg 1260  
 cgccccgtct ccgacttcag cctcccgcct ggcggcatcg acgctgcctt ctccctgggc 1320  
 55 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380  
 aggcacatgg accccggcta ccccgccag agccccctgt ggagggggtg cccagcagc 1440  
 ctggacgacg ccattgcgtg gtccgacggg gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500  
 tggaaagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc cacggcccgg 1560  
 gactggctgg tgtgtggaga ctacagggc gatggatctg tggtgcggg cgtggacgcg 1620  
 60 gcagaggggg ccgcgcgcgc tcaggacaga gccgctcgga ggcgctcgga ggacgggtac 1680  
 gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctccccgg gggccccagg cccactggtg 1740  
 gctgccacca tgctgctgct gctgcgcgca ctgtcaccag gcgcctctg gacagcggcc 1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76  
<211> 1938  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> MT5MMP  
<310> AB021227

<400> 76  
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc cgggggcccgc cgcgcgcgcgc gccgcgcgcgc 60  
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120  
ccgcgctctt gctgcctccc gggcgccgcgc cgggcggcgc cgggcggcgc gggggcaggg 180  
aaccgggcag cgggtggcggg ggcgggtggcg cgggcggacg aggcggaggc gcccttcgcc 240  
gggcagaact gggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcatctgcg 300  
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360  
20 ccggtcaccc gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420  
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgcctatgc cctgactgga 480  
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540  
gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600  
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagt accggaagga ggcagacatc 660  
25 atgatctttt ttgcttctgg ttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720  
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780  
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtggct 840  
gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgccatcatg 900  
gcgcccctct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960  
30 ggcatccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020  
acactccccg tccgcaggat ccactacca tcgggagagg aacacgagcg ccagcccagg 1080  
ccccctcggc cgcccctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140  
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200  
tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260  
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320  
gtcttcttca aagggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380  
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgcccctg aaggcattga cacagctctg 1440  
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcgggtactg gcgctacagc 1500  
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560  
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aagggaaggat attacaccta tttctacaag 1620  
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgcg 1680  
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740  
cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800  
aacgcccgtg ccgtggtcat ccctgcacg ctgtccctct gcacctggt gctggtctac 1860  
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920  
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77  
<211> 1689  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> MT6MMP  
<310> AJ27137

<400> 77  
60 atggcggtgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgcctggcacc gccgcgcgcg 60  
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctggggcgtg actggctgac tcgctatggt 120  
tacctgccgc caccaccacc tgcccaggcc cagctgcaga gcctgagaa gttgcgcgat 180  
gccatcaaag tcatgcagag gtccgcgggg ctgccggaga ccggccgcac ggacccaggg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gcccgcctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300  
 ctggtcaggc ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaacctg 360  
 acatggaggg tacgttcctt ccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420  
 ctcattgagct atgcctgat ggcctggggc atggagttag gcctcacatt tcatgaggtg 480  
 gattcccccc agggccagga gcccgcacat ctcactgact ttgcccgcgc cttccaccag 540  
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccttggggag 600  
 caccatct cgggggacac tcaacttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660  
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttggcca cgcctgggc 720  
 ctggggcact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780  
 10 gacctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840  
 aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900  
 cccccggcct cgccacaca cagccatcc tccccatcc ctgactgatg tgagggcaat 960  
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020  
 cgcctccagc cctccggaca gctgggtgtcc ccgcgaccg cacggctgca ccgcttcttg 1080  
 15 gaggggctgc ccgcccagg gagggtggtg caggccgcct atgctcggca ccgagacggc 1140  
 cgaatcctcc tctttagcgg gcccagtttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200  
 gggggcgcggc cgctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgcctgttgc 1260  
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggagtagctg gcgctacgac 1320  
 gagggcgcgg cgcgcccgga ccccggtctac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380  
 20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcaggtg acacctactt cttcaagggc 1440  
 gcccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc cccccagccc 1500  
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc ccccaggccc 1560  
 cccaaagcga ccccgctgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620  
 ggacgttggc ctgctcccat cccgctgtct ctcttgcccc tgctgggtggg ggggtgtagc 1680  
 25 tcccgtga 1689

<210> 78  
 <211> 1749  
 30 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> MTMP  
 35 <310> X90925

<400> 78  
 atgtctcccg ccccaagacc ctcccgttgt ctccctgctcc ccctgctcac gctcggcacc 60  
 40 gcgctcgccct ccctcggtctc ggcccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctgggtacag 120  
 caatattggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180  
 ctctcagcgg ccctgcgtgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240  
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtgtggg 300  
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360  
 45 cataatgaaa tcaactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420  
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480  
 gaggtgcctt atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540  
 tttgcccagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600  
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660  
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720  
 50 ctgggcccag ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcacccttt 780  
 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcaccctag 840  
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacct atgggcccac catctgtgac 960  
 gggaaacttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020  
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagttagt gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080  
 tggcgggggc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatctgtc 1140  
 ttcttcaaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200  
 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgcctctctc 1260  
 tggatgccca atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
 60 gagctcaggg catggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380  
 gagtctccca gagggctcatt catgggcagc gatgaagtct tcaacttact ctcaaggggg 1440  
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggaggggc gcggggcggg gagcgcggt 1620  
 gccgtgggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggctc tgcagtcttc 1680  
 5 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740  
 aaggtctga 1749

<210> 79  
 <211> 744  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF1  
 15 <310> XM003647

<400> 79  
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggagggcgcg ggagcagcac 60  
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
 aacggcaacc tgggtgatata ctctccaaa gtgcgcacct tcggcctcaa gaagcgagg 180  
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggtatatgt caggcaaggc 240  
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcatggaa ccaaggatga cagcactaat 300  
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360  
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420  
 25 cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480  
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gatataataa ggaagggcaa 540  
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600  
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660  
 cctgggtgta cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720  
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80  
 <211> 468  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF2  
 40 <310> NM002006

<400> 80  
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60  
 45 ttcccgcccg gccacttcaa ggacccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120  
 ctgcgcatcc acccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga cctcacatc 180  
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgcta 240  
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300  
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360  
 accagtttgt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggtac caaaacagga 420  
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81  
 <211> 756  
 55 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF23  
 60 <310> NM020638

<400> 81

```

5   atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
   gtcctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggtt ccagctgggg tggcctgata 120
   cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
   gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
10  ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
   aacatttttg gatcacacta tttcgacctg gagaactgca ggttccaaca ccagacgtcg 360
   gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctgggcccg 420
   gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccgg 480
   aggaacgaga tccccctaata tcaacttcaac acccccatac cacggcggca caccggagc 540
15  gccgaggacg actcggagcg ggaccccttg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
   ccggcccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
   agtgacccat taggggtggg caggggaggc cgagtgaaca cgcacgctgg ggggaacgggc 720
   ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

15  <210> 82
   <211> 720
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

20  <300>
   <302> FGF3
   <310> NM005247

25  <400> 82
   atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
   cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
   ggggcgcccc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
   agcggcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtatttttga gataacggca 240
30  gtggagggtg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggccgtacct ggccatgaac 300
   aagaggggac tggctatgct ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
   atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggctgt accggacggg gtctagtacg 420
   cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
   ggccggcccc gcaggggctt caagacccgc cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
35  cgcgtgctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
   cccctggta aggggggtcca gccccgacgg ccggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
   gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40  <210> 83
   <211> 807
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

45  <300>
   <302> FGF5
   <310> NM004464

   <400> 83
50  atgagcttgt ccttctctct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggct 60
   cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccggac ccgctgccac tgataggaac 120
   cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgcctcc 180
   tctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
   tggagccccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
55  ctgcagatct acccggatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
   ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaaata gaggagtgtt cagcaacaaa 420
   ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
   aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
   actgaaaaaa caggggcggga gtggtatgtt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
60  ggggtgcagcc ccggggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
   cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
   agccctatca agtcaaagat tcccctttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

```

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84  
 <211> 649  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <300>  
 <302> FGF8  
 <310> NM006119

<400> 84  
 15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60  
 caagcccagg taactgttca gtccctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120  
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180  
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgcatggc agaggacggc 240  
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgga 300  
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360  
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420  
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctgggtac atggccttca cccgcaaggg ccggcccccg 480  
 aagggtccca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540  
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600  
 25 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

<210> 85  
 <211> 2466  
 <212> DNA  
 30 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGFR2  
 <310> NM000141

35 <400> 85  
 atggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60  
 gcccgccctt ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120  
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180  
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240  
 cccaacaata gacacagtgc tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300  
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360  
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420  
 45 gaagattttg tcagtggaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480  
 aagatggaaa agcgggtcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgtgcccc 540  
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600  
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660  
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatgaata cgggtccatc 720  
 50 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780  
 ggactgccgg caaatgcctc cacagtgggc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840  
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900  
 tacgggcccg acgggtgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960  
 gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020  
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080  
 55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagataag 1140  
 tactgcatag ggggtctctt aatcgctgt atgttggtta cagtcacccg gtgccgaatg 1200  
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa 1260  
 cgtatcccc ctcgggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320  
 aacacccccg cgggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380  
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttcacagc gaccaaaaat gggagtttcc aagagataag 1440  
 ctgacactgg gcaagcccc gggagaaggt tgctttgggc aagtggtcat ggcggaagca 1500  
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

	gatgatgcc	cagagaaaga	cctttctgat	ctgggtgtcag	agatggagat	gatgaagatg	1620
	attgggaaac	acaagaatat	cataaatctt	cttggagcct	gcacacagga	tgggcctctc	1680
	tatgtcatag	ttgagtatgc	ctctaaaggc	aacctccgag	aatacctccg	agcccggagg	1740
	ccacccggga	tggagtactc	ctatgacatt	aaccgtgttc	ctgaggagca	gatgaccttc	1800
5	aaggacttgg	tgctatgcac	ctaccagctg	gccagaggca	tggagtactt	ggcttcccaa	1860
	aaatgtattc	atcgagatth	agcagccaga	aatgttttgg	taacagaaaa	caatgtgatg	1920
	aaaatagcag	actttggact	cgccagagat	atcaacaata	tagactatta	caaaaagacc	1980
	accaatgggc	ggcttccagt	caagtggatg	gctccagaag	ccctgtttga	tagagtatac	2040
	actcatcaga	gtgatgtctg	gtccttcggg	gtgttaattg	gggagatctt	cactttaggg	2100
10	ggctcgccct	accaggggat	tcccgtggag	gaacttttta	agctgctgaa	ggaaggacac	2160
	agaatggata	agccagccaa	ctgcaccaac	gaactgtaca	tgatgatgag	ggactgttgg	2220
	catgcagtgc	cctcccagag	accaacgttc	aagcagttgg	tagaagactt	ggatcgaatt	2280
	ctcactctca	caaccaatga	ggaatacttg	gacctcagcc	aacctctcga	acagtattca	2340
	cctagttacc	ctgacacaag	aagttcttgt	tcttcaggag	atgattctgt	ttttctcca	2400
15	gaccccatgc	cttacgaacc	atgccttcct	cagtatccac	acataaacgg	cagtgttaaa	2460
	acatga						2466
	<210>	86					
20	<211>	2421					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
25	<302>	FGFR3					
	<310>	NM000142					
	<400>	86					
	atgggcgcgc	ctgcctgcgc	cctcgcgctc	tgcgtggccg	tggccatcgt	ggccggcgcc	60
30	tcctcggagt	ccttggggac	ggagcagcgc	gtcgtggggc	gagcggcaga	agtcccgggc	120
	ccagagcccg	gccagcagga	gcagttgggtc	ttcggcagcg	gggatgctgt	ggagctgagc	180
	tgtccccgcg	ccgggggttg	tcccatgggg	cccactgtct	gggtcaagga	tggcacaggg	240
	ctgggtgcct	cggagcgtgt	cctggtgggg	ccccagcggc	tgcaggtgct	gaatgcctcc	300
	cacgaggact	ccggggccta	cagctgcggg	cagcggctca	cgcagcgctg	actgtgccac	360
35	ttcagtggtc	gggtgacaga	cgctccatcc	tcgggagatg	acgaagacgg	ggaggacgag	420
	gctgaggaca	caggtgtgga	cacagggggc	ccttactgga	cacggcccgga	gcggatggac	480
	aagaagctgc	tggccgtgcc	ggccgcgaac	accgtccgct	tccgttgccc	agccgctggc	540
	aaccccaactc	cctccatctc	ctggctgaag	aacggcaggg	agttccgctg	cgcagccgcg	600
	attggaggca	tcaagctgcg	gcacagcag	tggagcctgg	tcattgaaaag	cgtggtgccc	660
40	tcggagcccg	gcaactacac	ctgcgtcgtg	gagaacaagt	ttggcagcat	ccggcagacg	720
	tacacgtctg	acgtgctgga	gcgctccccg	caccggccca	tcctgcaggc	ggggctgccc	780
	gccaaccaga	cggcgggtgt	gggcagcgac	gtggagtctc	actgcaaggt	gtacagtgc	840
	gcacagcccc	acatccagtg	gctcaagcac	gtggaggtga	acggcagcaa	gggtgggccc	900
	gacggcacac	cctacgttac	cgtgctcaag	acggcggggc	ctaaccacc	cgacaaggag	960
45	ctagaggttc	tctccttgca	caacgtcacc	tttgaggacg	ccggggagta	cacctgcctg	1020
	gcgggcaatt	ctattggggt	ttctcatcac	tctgcgtggc	tgggtggtgt	gccagccgag	1080
	gaggagctgg	tggaggctga	cgaggcgggc	agtgtgtatg	caggcatcct	cagctacggg	1140
	gtgggcttct	tcctgttcat	cctggtgtgtg	gcggctgtga	cgctctgccc	cctgcgcagc	1200
	ccccccaaga	aaggcctggg	ctccccacc	gtgcacaaga	tctcccgtct	cccgtctcaag	1260
50	gcacaggtgt	ccctggagtc	caacgcgtcc	atgagctcca	acacaccact	ggtgcgcac	1320
	cgaaggctgt	cctcagggga	gggccccacg	ctggccaatg	tctccgagct	cgcagctgct	1380
	gccgacccca	aatgggagct	gtctcggggc	cggctgaccc	tgggcaagcc	ccttggggag	1440
	ggctgcttcg	gccaggtggt	catggcggag	gccatcgga	ttgacaagga	ccgggcccgc	1500
	aagcctgtca	ccgtagccgt	gaagatgctg	aaagacgatg	ccactgacaa	ggacctgtcg	1560
55	gacctgtgtg	ctgagatgga	gatgatgaag	atgatcgga	aacacaaaaa	catcatcaac	1620
	ctgctggggc	cctgcacgca	gggcggggccc	ctgtacgtgc	tgggtggagta	cgcggccaag	1680
	ggtaacctgc	gggagtttct	gcgggcggcg	cggcccccg	gcctggacta	ctccttcgac	1740
	acctgcaagc	cgccccagga	gcagctcacc	ttcaaggacc	tgggtgtcctg	tgcctaccag	1800
	gtggccccgg	gcattggagta	cttggcctcc	cagaagtgc	tccacaggga	cctggctgcc	1860
60	cgcaatgtgc	tggtgaccga	ggacaacgtg	atgaagatcg	cagacttcgg	gctggcccgg	1920
	gacgtgcaca	acctcgacta	ctacaagaag	acaaccaacg	gccggctgcc	cgtgaagtgg	1980
	atggcgccctg	aggccttgtt	tgaccgagtc	tacactcacc	aaagtgcagc	ctggtccttt	2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg ccatccctgtg 2100  
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160  
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgcctccca gaggcccacc 2220  
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280  
 ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340  
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgac cagacctgc tgcccccgcc cccaccagc 2400  
 agtgggggct cgcgacgtg a 2421

10 <210> 87  
 <211> 2102  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> HGF  
 <310> E08541

20 <400> 87  
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60  
 ctacctaat caaaatagat ccagcactga agataaaaaa caaaaaagt aatactgcag 120  
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180  
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct gggtccctt caatagcatg tcaagtggag 240  
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300  
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc taccactaag agtggcatca 360  
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgctc tcgagctatc 420  
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480  
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540  
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600  
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgctg 660  
 aaagatatcc cgcaaggggc ttgatgata attattgccg caatccgat ggccagccga 720  
 ggccatgggt ctatactctt gaccctcaca cccgtggga gtactgtgca attaaaacat 780  
 gcgtgacaa tactatgaat gacactgatg ttcctttgga aacaactgaa tgcattccag 840  
 gtcaaggaga aggtcacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900  
 35 gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960  
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacc 1020  
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080  
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140  
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200  
 40 ggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260  
 atggaccctg gtgtacacg ggaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320  
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatccgta atatcttg 1380  
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440  
 tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500  
 45 gggttccttac tgcacgacag tggttcctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560  
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620  
 cccagctggg atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680  
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740  
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggc 1800  
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860  
 ggaagggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgtggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920  
 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980  
 ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggg atttttgtcc 2040  
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatatt aacatataag gtaccacagt 2100  
 55 ca 2102

60 <210> 88  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ID3  
<310> XM001539

5 <400> 88  
atgaaggcgc tgagcccggt ggcgggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60  
agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120  
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcggggaa tggtagcccg agtcccgaga 180  
ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgctca tcgactacat tctcgacctg 240  
10 caggtagtc tggccgagcc agcccctgga cccctgatg gccccacct tccatccag 300  
acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgcactga 360

<210> 89  
15 <211> 743  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
20 <302> IGF2  
<310> NM000612

<400> 89  
25 atgggaatcc caatggggaa gtgatgctg gtgtttctca cttcttggc cttgcctcg 60  
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120  
ctccagttcg tctgtgggga ccggggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180  
cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240  
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagaggagc tgtagacccc tccgacctg 300  
30 cttccggaca acttccccag ataccctgtg ggcaagtct tccaatatga cacctggaag 360  
cagtcacccc agcgcctgcg caggggctcg cctgccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420  
gtgctcgcca aggagctcga ggcggtcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480  
ctacccaccc aagaccccg cccacggggc gcccccccag agatggccag caatcggaag 540  
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagccc ggcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600  
acggagcttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660  
35 tctcctgacc cagtccccgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720  
ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90  
40 <211> 7476  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
45 <302> IGF2R  
<310> NM000876

<400> 90  
50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctggggggccg cgcccgcccg ccgcccgcag 60  
cgctctctgc tccctgtgca gctgctgctg ctgctgctg ccccggggtc cagcgaggcc 120  
caggccgccc cgctccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180  
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtggtgata ttgtccagtg cgggcatca 240  
agtgtctgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcaactatc attcagtggg tgactctgtt 300  
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgaagtg tgaccagcaa 360  
55 ggcacaaaac acagagtcga gagcagcatt gccttctgt gtgggaaaac cctgggaaact 420  
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtgaggag cactgcagcc 480  
tgcaagaaag acatatttaa agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540  
ttgaggaagc atgatctcaa tccctctgat aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600  
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660  
60 ccagggttcac agctgcgggc ctgtcccccc ggcaactgcc cctgcctggg aagaggacac 720  
caggcgcttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tggtagcga ggacaggctt 780  
gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgctcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggtatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgccccagag	cggagggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatattg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgcctaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcataag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tgagacctc	accttgatat	atgttgagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gagggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	ttgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgagg	tgtcccagg	acgcggcagt	gtgtgcagt	1620
	gataaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatgggtgat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaaagt	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	ggtgctttta	tgagtttgag	tgggcgacag	ctgggccttg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacgggtctt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtacc	gaccctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tocagtctgg	caaaaactga	agggtggcct	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagt	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggtctgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtgggtgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatactgt	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggatata	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaattct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacactg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagagg	cttcatcact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgcccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggggccc	ctcaaattcc	tgcatacaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggaact	cgaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttgga	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tggtgcagat	gagtcoccaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagt	tggaacacag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcattttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggaagaactg	tggaagcctg	tcccgttgct	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgagggtgaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagccctctg	gcctcaacga	caccatcgtg	agcgtggcg	aatacactta	ttacttccg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaagt	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcagtgcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaa	tggcaggctc	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aagggtttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtatttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttggttg	agtggcgaa	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgctcc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tggaagcca	tcactgggac	ggggggaccg	4200
	gagcactacc	tcataaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctocagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtg	4320
	agggacggag	ctcagtgagg	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgctocagac	ggattcgga	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtaac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620  
 gcttacagcg agaaggggtt gggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680  
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740  
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800  
 5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgac agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860  
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920  
 cacacgcgcg tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980  
 gttgacttgt ctcccttat tcatcgcaact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040  
 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100  
 10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatggtccc 5160  
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220  
 tacttgaaatt ttgaaagcag tactccttgc tttagcgaca agcatttcaa ctacacctcg 5280  
 ctcatcgctt ttactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340  
 agcagtgctg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400  
 15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctctcttaca gcttcaactt gtccagcctt 5460  
 tccacgagca cctttaagg gactcgcgac tocgcacact acagcgttgg ggtgtgcacc 5520  
 tttgcagtcg ggccagaaac aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcagcc 5580  
 accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640  
 gaagcgtcgt ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700  
 20 gtccctgtgt tcttccctt catattcaat ggaagagct acgaggagt catcatagag 5760  
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820  
 tctcgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagt tgatgaagat 5880  
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940  
 tggaaaaaaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000  
 25 aaaacctacg acctgcccgt gctctcctct ctaccgggt cctggctcctt ggtccacaac 6060  
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggcccct gggctgctct 6120  
 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggtcct gggactcgtt 6180  
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagttgttg tcacgtactc caaaggttat 6240  
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcacacctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300  
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360  
 tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tgggtgaatgg gaccatcac 6420  
 aacctataa atggcaagag ctccagcctc ggagatattt attttaagct gtccagagcc 6480  
 tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540  
 acaagctcca gaaaccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gccaacgat 6600  
 35 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660  
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttcctct aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720  
 tcttcacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780  
 cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840  
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggt gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900  
 40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgctc agcctgctgc tgggtggcgt cacctgtctg 6960  
 ctgctggccc gtgtgctcta caagaaggag agggaggaaa cagtgaataa taagtgtacc 7020  
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaaatact caaagggtgaa taagggaaga 7080  
 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140  
 cagggaaaag aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtgaa agccctcagc 7200  
 45 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agagggtgaa 7260  
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320  
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380  
 aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440  
 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476  
 50

<210> 91  
 <211> 4104  
 <212> DNA  
 55 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> IGF1R  
 <310> NM000875  
 60

<400> 91  
 atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtggga	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggatcatccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	ccccaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggctc	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcacca	cacctacagg	tttgagggct	ggcgtgtgtg	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgcg	tgaggagtgc	cccctcgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaaggctc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tcgacggggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgagggtg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgttc	1200
20	ttcctaaaaa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgccagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcaggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcgtcatcat	aaactggcac	cggatccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	cgtttacta	caaggagaca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgtatgg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gcccacaacg	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctcac	catggtggag	aacgaccata	tcctgggggc	caagagttag	1800
30	atcttgtaca	ttcgaccaa	tgcttcagtt	ccttcatttc	ccttggaagt	tccttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaccttc	cctctctgcc	caacggtcac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggctc	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggt	gggagaaagg	gccttgcctg	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaa	2160
	gtctttgaga	atctcctgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tcagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgaagag	ctggagacag	agtacctttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccctc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggtc	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcactgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggcccg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tcagacaggg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accggctaaa	ccgggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tcagggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	ccgctcgctg	tctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	ccgggagtag	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttctctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcggtt	gggattggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgctgtaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtgtgtc	gattgtgtgg	tgtgtgtgtc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagtat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagctc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgatcc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	ctacactcaa	cgccaataag	tgcttcaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatata	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtgtc	tgcccgtgcg	ctggatgtct	3540
	cctgagctcc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctggtc	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcctgtc	caacgagcaa	3660
	gtcctctgct	tcgtcatgga	ggcgcccttc	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcat	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctctg	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctcctttctac 3840  
 tacagcgagg agaacaagct gcccagagcg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900  
 gagagcgtcc ccctggaccc ctcggcctcc tegtctctcc tgccactgcc cgacagacac 3960  
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020  
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080  
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92  
 10 <211> 726  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 15 <302> PDGFB  
 <310> NM002608

<400> 92  
 20 atgaatcgct gctgggcgct cttcctgtct ctctgctgct acctgctct ggtcagcgcc 60  
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120  
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180  
 gacctgaaca tgaccgcctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaaga 240  
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag cgggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300  
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgccctc atagaccgca ccaacgcca cttcctggtg 360  
 25 tggccgcccc gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420  
 tgccgccccca ccagggtgca gctgcgacct gtccagtgta gaaagatcga gattgtgcgg 480  
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540  
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccgg ggggttccca ggagcagcga 600  
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccg gccccccaag 660  
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720  
 gcctag 726

<210> 93  
 35 <211> 1512  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 40 <302> TGFbetaR1  
 <310> NM004612

<400> 93  
 45 atggaggcgg cggtcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tccctcgctg ggccggcgcg 60  
 gccggcgcg cgccggcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120  
 tgtacaaaag acaatttttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180  
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240  
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300  
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaaagtc atcacctggc 360  
 50 cttggctcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420  
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480  
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540  
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcagggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600  
 attgcgagaa ctatttgtgt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660  
 55 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720  
 tcgtggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatcctg 780  
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctcagctctg gttgggtgtca 840  
 gattatcatg agcatggatc cttttttgat tacttaacaa gatacacagt tactgtggaa 900  
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960  
 60 gttggtaacc aaggaaaagc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020  
 gtaagaagaa atggaaacttg ctgtattgca actttaggac tggcagtaag acatgattca 1080  
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

cctgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200  
 atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260  
 catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacccatc agttgaagaa 1320  
 atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380  
 5 tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440  
 gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500  
 atcaaaatgt aa 1512

10 <210> 94  
 <211> 4044  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> Flk1  
 <310> AF035121

<400> 94

20 atgcagagca aggtgctgct ggccgtcgcc ctgtggctct gcgtggagac ccgggcccgc 60  
 tctgtgggtt tgcctagtgt ttctcttgat ctgcccaggc tcagcataca aaaagacata 120  
 cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180  
 tggcctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggagggtgac tgagtgcagc 240  
 gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300  
 25 tacaagtgtc tctaccggga aactgacttg gcctcggtca tttatgtcta tgttcaagat 360  
 tacagatctc cattttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtcgtgta cattactgag 420  
 aacaaaaaca aaactgtggt gattccatgt ctcggtcca tttcaaactc caactgtgca 480  
 ctttctgcaa gatccccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcttgggac 540  
 agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggtcttctgt 600  
 30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagtgtg cgttgtaggg 660  
 tataggattt atgatgtggt tctgagtcgg tctcatggaa ttgaactatc tgttggagaa 720  
 aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780  
 gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaacccag 840  
 tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aacccggagt 900  
 35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960  
 tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020  
 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttgggtt cccaccccca 1080  
 gaaataaaaat ggtataaaaa tggaaatccc cttgagtgca atcacacaat taaagcgggg 1140  
 catgtactga cgattatgga agtgagtga agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200  
 40 accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260  
 ccccagattg gtgagaaatc tctaactctc cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320  
 caaacgctga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtatttg 1380  
 cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgc aaaccatac 1440  
 ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccaggagg gaaataaaaat tgaagttaat 1500  
 45 aaaaaatcaat ttgctcta atgaggaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatccaa 1560  
 gcggaatg tgtcagcttt gtacaaatgt gaagcgggtc acaaagtcgg gagaggagag 1620  
 aggggtgatc ccttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgaacc tgacatgcag 1680  
 cccactgagc aggagagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740  
 ctcacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgcccaca 1800  
 50 cctgttttga agaacttgg tactctttgt aaattgaatg ccaccatggt ctctaatagc 1860  
 acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcacatc tgcaggacca aggagactat 1920  
 gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtgggtcag gcagctcaca 1980  
 gtcctagagc gtgtggcacc cagcatcaca ggaacactgg agaatacagac gacaagtatt 2040  
 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100  
 55 tttaaagata atgagacctt tgtagaagac tcaggcatgt tattgaagga tgggaaccgg 2160  
 aacctcacta tccgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220  
 agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaagggtgc ccaggaaaag 2280  
 acgaacttgg aatcattat tctagttagg acggcggtga ttgccatggt cttctgggta 2340  
 cttcttgtca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400  
 60 ctcttgtoca tctcatgga tccagatgaa tcccatgtg atgaacattg tgaacgactg tgaacgactg 2460  
 ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520  
 ggccgtggtg ctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatggtg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640  
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggt accatctcaa tgtgggtcaac 2700  
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760  
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820  
 aaagggggcac gattccgtca agggaaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880  
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940  
 aagtccttca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000  
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060  
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120  
 10 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cggtatattt ataaagatcc agattatgtc 3180  
 agaaaaggag atgctcgcct ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240  
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgcgtgtgga aatattttcc 3300  
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gacctgctg 3420  
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgtgt ggaacatttg 3480  
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600  
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720  
 20 gatatccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780  
 ggatgtggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaacca attatctcca 3840  
 tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900  
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95  
 <211> 4017  
 30 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> Flt1  
 35 <310> AF063657

<400> 95  
 atggtcagct actgggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60  
 40 acaggatcta gttcagggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggccaccag 120  
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agccataaaa 180  
 tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaggc tgagcataac taaatctgcc 240  
 tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300  
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360  
 45 gaactctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420  
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480  
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540  
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaagc aacgtacaaa 600  
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660  
 50 ctcacacatc gacaaaccaac tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720  
 aaattactta gaggcatac tcttgtcttc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780  
 agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840  
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900  
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgcgtgttaa ggagtggacc atcattcaaa 960  
 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcaactgtga acatcgaaaa 1020  
 55 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080  
 gcatttccct cgccggaagt tgtatgggtt aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140  
 gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200  
 gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260  
 60 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320  
 ccggctctct cccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380  
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccctc tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt 1440  
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcatggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagtctctat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaac	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctggt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagttcag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaactc	ggagctgac	2280
	actctaacat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtgggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	attttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagagggcatg	gagttcctgt	cttcagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctcttga	aatggatggc	tctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcagaactt	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaatatgt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgccttctct	gaggacttct	tcaaggaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttta	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaagtcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaggaa	aatcgcgtgc	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcgggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcccgcgt	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctgggtgagt	gtactctcat	gtaccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgacggggac	agcacccctc	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcc	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgcctct	ggccaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctgggtg	480

5 tccatccccg gcctcaatgt cacgctgcgc tcgcaaaagct cgggtgctgtg gccagacggg 540  
 caggaggtgg tgtgggatga cgggcggggc atgctcgtgt ccacgccact gctgcacgat 600  
 gccctgtacc tgcagtgcga gaccacctgg ggagaccagg acttcctttc caacccttc 660  
 ctggtgcaca tcacaggcaa cgagctctat gacatccagc tgttgcccag gaagtgcgtg 720  
 gagctgctgg taggggagaa gctggtcctg aactgcaccg tgtgggctga gtttaactca 780  
 ggtgtcacct ttgactggga ctaccacagg agcggggtaa gtgggtgcc 840  
 gagcgacgct ccacagcagc ccacacagaa ctctccagca tcctgaccat ccacaacgtc 900  
 agccagcacg acctgggctc gtatgtgtgc aaggccaaca acggcatcca gcgatttcgg 960  
 gagagcaccg aggtcattgt gcatgaaaat cccttcatca gcgtcgagtg gctcaaagga 1020  
 10 cccatcctgg agggcacggc aggagacgag ctggtgaagc tgcccgtgaa gctggcagcg 1080  
 tccccccgc ccgagttcca gtggtacaag gatggaaagg cactgtccgg gcgccacagt 1140  
 ccacatgccc tgggtgctcaa ggaggtgaca gaggccagca caggcaccta caccctcgcc 1200  
 ctgtggaact ccgctgctgg cctgaggcgc aacatcagcc tggagctggt ggtgaatgtg 1260  
 cccccccaga tacatgagaa ggaggcctcc tccccagca tctactcgcg tcacagccgc 1320  
 15 caggccctca cctgcacggc ctacggggtg cccctgecte tcagcatcca gtggcactgg 1380  
 cggccctgga caccctgcaa gatgtttgcc cagcgtagt cccggcggcg gcagacgaa 1440  
 gacctcatgc cacagtgcg tgaactggagg gcggtgaccg cgcaggatgc cgtgaacccc 1500  
 atcgagagcc tggacacctg gaccgagttt gtggaggga agaataagac tgtgagcaag 1560  
 ctggtgatcc agaatgccaa cgtgtctgcc atgtacaagt gtgtggtctc caacaagggtg 1620  
 20 ggccaggatg agcggctcat ctacttctat gtgaccacca tccccgacgg cttcaccatc 1680  
 gaatccaagc catccgagga gctactagag ggccagccgg tgctcctgag ctgccagacc 1740  
 gacagctaca agtacgagca tctgcgctgg taccgcctca acctgtccac gctgcacgat 1800  
 gcgcacggga acccgcttct gctcgactgc aagaacgtgc atctgttcgc caccctctg 1860  
 gccgccagcc tggaggaggt ggcacctggg gcgcgccacg ccacgctcag cctgagtatc 1920  
 25 ccccgctcg cggccgagca cgaggggcac tatgtgtgcg aagtgaaga ccggcgcagc 1980  
 catgacaagc actgccaaa gaagtacctg tcggtgcagg ccttggaagc cctcggtc 2040  
 acgcagaact tgaccgacct cctggtgaac gtgagcgact cgctggagat gcagtgcctg 2100  
 gtggccggag cgcacgcgcc cagcatcgtg tggtaaaaag acgagaggct gctggaggaa 2160  
 aagtctggag tcgacttggc ggactccaac cagaagctga gcatccagcg cgtgcgcgag 2220  
 30 gaggatgcgg cagcgtatct gtgcagcgtg tgcaacgcca agggctgcgt caactcctcc 2280  
 gccagctgg cgtggaaagg ctccgaggat aagggcagca tggagatcgt gatccttctc 2340  
 ggtaccggcg tcatcgctgt cttcttctgg gtccctctcc tccatctctt ctgtaacatg 2400  
 aggaggccgg cccacgcaga catcaagacg ggctacctgt ccatcatcat ggaccccg 2460  
 gaggtgcctc tggaggagca atgcgaatac ctgtcctacg atgccagcca gtgggaattc 2520  
 35 ccccgagagc ggtgacact ggggagagtg ctcggtacg gcgccttcgg gaagggtggtg 2580  
 gaagccacg ctttcggcat ccacaaggcg agcagctgtg acaccgtggc cgtgaaaatg 2640  
 ctgaaagagg gcgccacggc cagcgagcag cgcgcgctga tgtcggagct caagatcctc 2700  
 attcacatcg gcaaccacct caacgtggtc aacctcctcg gggcgtgcac caagccgcag 2760  
 ggccccctca tgggtgatcgt ggagtctctg aagtacggca acctctccaa cttcctgcgc 2820  
 40 gccaaagcgg agccttcag cccctgcgcg gagaagtctc ccgagcagcg cggacgcttc 2880  
 cgcgccatgg tggagctcgc caggctggat cggaggcggc cggggagcag cgacagggc 2940  
 ctcttcgcgc ggttctcgaa gaccgagggc ggagcgaggc gggcttctcc agaccaagaa 3000  
 gctgaggacc tgtggctgag cccgctgacc atggaagatc ttgtctgcta cagcttccag 3060  
 gtggccagag ggatggagtt cctggcttcc cgaaagtga tccacagaga cctggctgct 3120  
 45 cggaaacattc tgctgtcgga aagcgacgtg gtgaagatct gtgactttgg ccttgcccgg 3180  
 gacatctaca aagaccccga ctacgtccgc aagggcagtg cccggctgcc cctgaagtgg 3240  
 atggccctg aaagcatctt cgacaagggtg tacaccacgc agagtgcgt gtggtccttt 3300  
 ggggtgcttc tctgggagat cttctctctg ggggcctccc cgtaccctgg ggtgcagatc 3360  
 aatgaggagt tctgccagcg gctgagagac ggcacaagga tgaggggccc ggagctggcc 3420  
 50 actcccgcga tacgccgcat catgctgaac tgctggctcg gagacccaa ggcgagacct 3480  
 gcattctcgg agctggtgga gatcctgggg gacctgtccc agggcagggg cctgcaagag 3540  
 gaagaggagg tctgcatggc cccgcgcagc tctcagagct cagaagaggg cagcttctcg 3600  
 cagggtgtcca ccatggccct acacatcgcc caggctgacg ctgaggacag cccgccaaagc 3660  
 ctgcagcgcc acagcctggc cgccaggtat tacaactggg tgtcctttcc cgggtgcctg 3720  
 55 gccagagggg ctgagacccg tggttcctcc aggatgaaga catttgagga attccccatg 3780  
 accccaacga cctacaaagg ctctgtgtcc aaccagacag acagtgggat ggtgctggcc 3840  
 tcggaggagt ttgagcagat agagagcagg catagacaag aaagcggtt caggtag 3897

60 <210> 97  
 <211> 4071  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>  
<302> KDR  
5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	agggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggg	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	cgctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcog	tctcatggaa	ttgaaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggag	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtta	cccccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tggaaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaaagcggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaacccatc	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgtctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtccg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgt	tgactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatact	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcttagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaacacctg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tgaagtcttc	atgcacggca	tctgggaatc	ccccccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaaact	gaagacaggg	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtgcagc	caaaaatggt	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatactcttt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgtgtcaac	2700
	cttctagggtg	cctgtacca	gccaggagg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgtcaa	2760
	tttgaaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aattttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctcg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatac	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	cccttggaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

```

    ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
    gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
    gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
    ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
5    tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgccctacctc acctgtttcc 3600
    tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
    agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
    gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
    ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10   tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
    cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
    agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
    cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15   <210> 98
    <211> 1410
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20   <300>
    <302> MMP1
    <310> M13509

25   <400> 98
    atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
    ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaaata cctggaaaaa 120
    tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
    gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30   gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgccctgatgt ggctcagttt 300
    gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtacag gattgaaat 360
    tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcc a ttgagaaagc cttccaactc 420
    tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aagggtctctg aggggtcaagc agacatcatg 480
    atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35   cttgctcatg cttttcaacc aggccaggtt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
    gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgcggc tcatgaactc 660
    ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
    accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
    ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaaagc gtgtgacagt 840
40   aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
    ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcatt tctgttttc 960
    tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
    cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaatgtgct acacggatac 1080
    cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
45   ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggat 1200
    gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
    ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
    ggaacaagac aatacaaat tgcacctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
    aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

50   <210> 99
    <211> 1743
    <212> DNA
55   <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> MMP10
    <310> XM006269

60   <400> 99
    aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120  
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180  
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttga 240  
 5 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct tggcatgccg aagtgaggga aaaccacct 300  
 tctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtgaggga aaaccacct 360  
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaga gatgctgttg attctgccat 420  
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480  
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540  
 tgatggccca ggacacagtt tggtcatgac ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600  
 10 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660  
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca aactgaagc 720  
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780  
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaacccct 840  
 ggtgcccaca aaatctgttc cttcgggac tgagatgcca gccagtgtg atcctgcttt 900  
 15 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttcttttaaag acagatattt 960  
 ttggcgcaaga tcccactgga acctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020  
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080  
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140  
 aggcattcat acctgggtt ttcctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200  
 20 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260  
 tagcgagtcc atggagcaag gcttccttag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320  
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380  
 acagtttgag tttgaccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440  
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500  
 25 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa ttgttaattt ttctgcatg tctgtgact 1560  
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcat tgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620  
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680  
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt 1740  
 30 ctt 1743

<210> 100  
 <211> 1467  
 <212> DNA  
 35 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> MMP11  
 <310> XM009873

40 <400> 100

atggctccgg ccgctggct ccgcagcgg gccgcgccc cctcctgcc cccgatgctg 60  
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gccggggctc tgccgccgga cgccaccac 120  
 45 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagccggca 180  
 cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagea gcctcaggcc tcccgcgtgt 240  
 ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300  
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcgggt cccatggcag 360  
 ttggtgcagg agcagggtgc gcagacgatg gcagaggccc taaaggatg gacgatgtg 420  
 acgccactca ctttactga ggtgcacgag gccgctgctg acatcatgat cgacttcgcc 480  
 50 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggctg ggggcacact gggccatgcc 540  
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600  
 atcggggatg accagggcac agacctgctg caggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660  
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720  
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780  
 55 tggcccactg tcacctccag gaccccagcc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 840  
 gagattgcac cgctggagcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900  
 gtctccacca tccgaggcga gctcttttcc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960  
 gggggccagc tgcagcccgg ctacccagca ttggcctctc gccactggca gggactgcc 1020  
 agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggccaca ttgtgttctt ccaagggtgt 1080  
 60 cagtactggg gttacgacgg tgaaaagcca gtctggggc ccgacccct caccgagctg 1140  
 ggctggtga ggttccgggt ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaa gaacaagatc 1200  
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccaccca gcaccggcg ttagacagt 1260

cccggtgcccc gcaggggccac tgactggaga ggggtgcccc ctgagatcga cgctgccttc 1320  
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380  
gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtccctgactt ctttggctgt 1440  
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

5

<210> 101  
<211> 1653  
<212> DNA  
10 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> MMP12  
<310> XM006272

15

<400> 101  
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60  
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggtg agagatactt agaaaaat 120  
tatggccttg agataaaca acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180  
20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240  
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatggagg tccccgatgt ccatcatttc 300  
agggaaatgc caggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360  
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420  
tggagtaatg ttaccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480  
25 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540  
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600  
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660  
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720  
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780  
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840  
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900  
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacacctac 960  
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgtgatg acatacgtgg cattcagtc 1020  
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080  
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140  
ttcaaagaca gggtctctctg gctgaaggtt tctgagagac caaagaccag tgttaattta 1200  
atttcttctt tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260  
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttaagacca 1320  
gagccaaatt atcccaagag catcacattt tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380  
40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440  
tggaggatag atgaaaggag acagatgatg gaccctgggt atcccaaaact gattaccaag 1500  
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagctcttct actctaaaaa caaatactac 1560  
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620  
45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102  
<211> 1416  
<212> DNA  
50 <213> Homo sapiens

<400> 102  
atgcatccag gggctcctggc tgccttctctc ttcttgagct ggactcattg tggggccctg 60  
cccttccca gtgggtgga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120  
55 cgctacctga gtcatacta ccactctaca aatctcggcg gaatcctgaa ggagaatgca 180  
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agagggtgact 240  
ggcaaaactg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300  
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaatggt ccaaaatgaa ttttaacctac 360  
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420  
60 gccttcaaaag tttgggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480  
gctgacatca tgatctcttt tggaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540  
ccctctggcc tgctggctca tgccttttctc cctgggcca aattatggagg agatgcccat 600

tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggtgct 660  
 gcgcgatgagt tcggccactc cttagggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720  
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcttgatga cgatgtacaa 780  
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840  
 5 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900  
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960  
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020  
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat ttggggtctt taatgggttat 1080  
 gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140  
 10 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200  
 caggctctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260  
 gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatgggttat 1320  
 atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380  
 cgcgatcatgc cagcaaatcc cattttgtgg tggttaa 1416  
 15  
 <210> 103  
 <211> 1749  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> MMP14  
 <310> NM004995  
 25  
 <400> 103  
 atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgctcc ccttgcctac gctcggcacc 60  
 gcgctcgctc ccctcggtc ggcccaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120  
 caatatgggt acctgcctcc cggggacctc cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180  
 30 ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaaagc 240  
 gatgcagaca ccatagaagg catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300  
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360  
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420  
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480  
 35 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc agcccgacat catgactctc 540  
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg ccttcgatg gtgagggcgg ctctcctggc 600  
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660  
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctggtggc tgtgcacgag 720  
 ctgggccaatg ccctggggct cgagcattcc agtgacccct cggccatcat ggcacccttt 780  
 40 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840  
 caactttatg ggggtgagtc aggggttccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
 tcccggcctt ctgttctctga taaacccaaa aaccccaact atgggcccga catctgtgac 960  
 gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgtg 1020  
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagtct 1080  
 45 tggcggggcc tgctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140  
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200  
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtcg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260  
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380  
 50 gactctcccc gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440  
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500  
 gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggg gagcgcggt 1620  
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680  
 55 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740  
 aaggctctga 1749  
 <210> 104  
 60 <211> 2010  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> MMP15  
 <310> NM002428

5

&lt;400&gt; 104

	atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
	cgggaggagg	cggcgcggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tgggtgcttct	gggctgcctg	120
	ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactgggt	gcggctttat	180
10	ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccaccatgc	gttccgcca	gatcttggcc	240
	tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccggtgt	gctcgacgaa	300
	gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtggggtgc	cagaccagtt	cggggtacga	360
	gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaaac	420
	aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15	atggaggcgg	tgcgaggggc	cttcgcgctg	tgggagcagg	ccacgccccct	ggtcttccag	540
	gaggtgccct	atgagacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
	tttgctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccggtgg	ctttctggcc	660
	cacgcctatt	tccctggccc	cggcctaggc	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720
	tggacotttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctgggtggc	agtgcatgag	780
20	ctggggccag	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
	taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagg	acgatctccg	tggcatccag	900
	cagctctacg	gtaccccaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
	ccacggcggc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccggc	ctcccagcc	accaccccca	1020
	ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
25	cggcccgacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
	cggggggaga	tgttcgtggt	caagggcgcg	tggttctggc	gagtccggca	caaccgcgtc	1200
	ctggacaact	atcccatgcc	catcgggcac	ttctggcgtg	gtctgcccg	tgacatcagt	1260
	gtcgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtagccg	ctactggctc	1320
	tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30	atccctctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
	ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
	cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttccctgagc	1560
	aatgacgcag	cctacaccta	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
	cgctgcgga	tggagcccg	ctaccccaag	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
35	gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
	gggggtgacg	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
	tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggagggtg	1860
	gcacggacgg	tgaacgtggt	gatggtgctg	gtgccactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
	ggcctcacct	acgcgtgggt	gcagatgcag	cgcaaggggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
40	tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105  
 <211> 1824  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45

<300>  
 <302> MMP16  
 <310> NM005941

50

&lt;400&gt; 105

	atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
	tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
55	ttcaatgtgg	aggtttgggt	acaaaagtac	ggctaacttc	caccgactga	cccagaatg	180
	tcagtgtctg	actctgcaga	gacctgcag	tctgcccctag	ctgccatgca	gcagtctctat	240
	ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
	tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgctc	aaagcgatat	360
	gcattgacag	gacagaaaatg	gcagacaaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
60	ccaaaagttag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctatttcgc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
	aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagt	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
	gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccctttgat	600

	ggagagggag	gatttttggc	acatgcctac	tcccttgga	caggaattgg	aggagatacc	660
	cattttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aatgacttta	720
	tttctgttag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaat	840
5	gatgatttac	agggcatcca	gaaaatatat	ggtcacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggtgaccc	aaggaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatcttgt	atgggaactt	taacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaaac	aacagggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
10	attacttact	cttggcgggg	cttgccctct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
	gggaattttg	tgtttcttaa	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggatttgat	1320
	tcagccattt	ggtggggagga	cgctcgggaaa	acctattttc	tcaagggaga	cagatatgtg	1380
	agatatagt	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cagatcttgg	1440
15	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcaggggagca	tttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaattc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	catccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	ccccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcattcttg	ccttatgcct	ccttgatttg	1740
20	gtttacactg	tgttccagtt	caaggagaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824
	<210>	106					
25	<211>	1560					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
30	<302>	MMP17					
	<310>	NM004141					
	<400>	106					
35	atgcagcagt	ttggtggcct	ggaggccacc	ggcatcctgg	acgaggccac	cctggccctg	60
	atgaaaaccc	cacgctgctc	cctgccagac	ctccctgtcc	tgaccagggc	tcgcaggaga	120
	cgccaggctc	cagcccccac	caagtggAAC	aagaggaacc	tgtctgtggag	ggtcgagacg	180
	ttcccacggg	actcaccact	ggggcacgac	acggtgcgtg	cactcatgta	ctacgccttc	240
	aaggtcttga	gcgacattgc	gcccctgaac	ttccacgagg	tggcgggcag	caccgcccag	300
	atccagatcg	acttctccaa	ggccgaccat	aacgacggct	accccttcga	cggccccggc	360
40	ggcaccgtgg	cccacgcctt	cttccccggc	caccaccaca	ccgccgggga	caccacattt	420
	gacgatgacg	aggcctggac	cttccgctcc	tcggatgccc	acgggatgga	cctgttttga	480
	gtggctgtcc	acagttttgg	ccacgccatt	gggttaagcc	atgtggcccg	tgcacactcc	540
	atcatctcgg	cgtactacca	gggcccggtg	ggtgaccCG	tgcgctacgg	gctccccctac	600
	gaggacaagg	tgcgcgtctg	gcagctgtac	gggtgtgcgg	agtctgtgtc	tcccacggcg	660
45	cagcccagag	agcctcccct	gctgcccggag	ccccagaca	accggtccag	cgccccgccc	720
	aggaaggacg	tgccccacag	atgcagcact	cactttgacg	cggtggccca	gatccggggt	780
	gaagctttct	tcttcaaagg	caagtacttc	tggcggtcta	cgcgggacgg	gcacctggtg	840
	tccctgcagc	cggcacagat	gcaccgcttc	tggcggggcc	tgcgctgca	cctggacagc	900
	gtggacgccc	tgtacgagcg	caccagcgac	cacaagatcg	tcttctttaa	aggagacagg	960
50	tactgggtgt	tcaaggacaa	taacgtagag	gaaggatacc	cgcgccccgt	ctccgacttc	1020
	agcctcccgc	ctggcgggcat	cgacgctgcc	ttctcctggg	cccacaatga	caggacttat	1080
	ttctttaagg	accagctgta	ctggcgctac	gatgaccaca	cgaggcacat	ggaccccgcc	1140
	taccccgccc	agagccccct	gtggagggtg	gtccccagca	cgtggacga	gcctatgcgc	1200
	tggctccgacg	gtgctctcta	cttcttccgt	ggccaggagt	actggaaagt	gctggatggc	1260
55	gagctggagg	tggcaccCG	gtacccacag	tccacggccc	gggactggct	ggtgtgtgga	1320
	gactcacagg	ccgatggatc	tgtggcttgc	ggcgtggacg	cggcagaggg	gccccgcgce	1380
	cctccaggac	aacatgacca	gagccgctcg	gaggacggtt	acgaggtctg	ctcatgcacc	1440
	tctggggcat	cctctcccc	ggggccccca	ggcccacttg	tggctgccac	catgctgctg	1500
60	ctgctgccgc	cactgtcacc	aggcgccctg	tggacagcgg	cccaggccct	gacgctatga	1560
	<210>	107					

<211> 1983  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> MMP2  
<310> NM004530

<400> 107  
10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctctctg 60  
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc ccgtcgccca tcatcaagtt cccggcgat 120  
gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180  
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240  
tttggaactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300  
15 cgctgcgcca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360  
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420  
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480  
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540  
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ctttcgcccc aggcactggg 600  
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaagtg 660  
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gagtactgca agttcccctt cttgttcaat 720  
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780  
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtccccatga agcctgttc 840  
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900  
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggccgc acggatggct accgctgggt cggcaccact 960  
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcccct agaccgccat gtccactgtt 1020  
ggtgggaact cagaagggtgc cccctgtgtc ttccccttca ctttctctgg caacaaatat 1080  
gagagctgca ccagcgccgg ccgagtgac ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140  
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctctgt 1200  
30 gcagcccacg agtttgcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260  
atggcaccaca ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt ccaggatga catcaagggc 1320  
attcaggagc tctatggggc ctctctgac attgaccttg gcaccggccc cccccccaca 1380  
ctgggcccctg tactcctga gatctgcaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440  
atccgtgggt agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccacgt 1500  
35 gacaagcccc tggggcccct gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560  
gatgcgggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620  
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaacca agccactgac cagcctggga 1680  
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740  
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800  
40 ggctttccca agctcatcg agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860  
gtggactctgc agggcgcgcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920  
gagaacccaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980  
tga 1983

45 <210> 108  
<211> 1434  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> MMP2  
<310> XM006271

55 <300>  
<302> MMP3  
<310> XM006271

<400> 108  
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60  
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120  
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180



<213> Homo sapiens

<300>  
<302> MMP9  
5 <310> XM009491

<400> 110  
10 atgagcctct ggcagcccct ggtcctggtg ctccctggtg tgggctgctg ctttctgctg 60  
cccagacagc gccagtcac ccttctgctc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120  
gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt acactcgggt ggcagagatg 180  
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgcg ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240  
cccagaccg gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgcggg 300  
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360  
atcacctatt ggatccaaaa ctactcgga gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgcc 420  
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgcgcg tcaccttcac tcgctgttac 480  
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcg agcagcgaga cgggtatccc 540  
ttcgacggga atgggaaacc cctggcacac ctgcttcctc ctggccccg cattcaggga 600  
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgctcg ggttccaact 660  
cggtttggaa acgcagatgg cgcggcctgc cacttcccct tcatcttca gggccgctcc 720  
20 tactctgcct gcaccaccga cggctcgtcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780  
aactacgaca ccgacgaccg gtttggcttc tgcccagcg agagactcta caccaggac 840  
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900  
gcctgcacca cggacggtcg ctccgacggc taaccgtggt gcgccaccac cgccaactac 960  
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggt gatggggggc 1020  
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttcaacttcc tgggtaaggga gtactcgacc 1080  
tgtaccagcg agggccgcg agatgggcg ctctggtgcg ctaccacctc gaactttgac 1140  
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttcct cgtggcggcg 1200  
catgagttcg gccacgcgct gggcttagat cattctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260  
cctatgtacc gcttactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatcccg 1320  
30 cacctctatg gtccctgcgc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380  
cccacggctc ccccgacggt ctgccccacc ggacccccca ctgtccacc ctccagagcg 1440  
cccacagctg gcccacagg tccccctca gctggcccc caggctcccc cactgctggc 1500  
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560  
35 ttcgacgcca tcgcgagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620  
cgattctctg agggcagggg gagccggccg caggggccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680  
cccgcgctgc ccgcgaagct ggactcggct tttgaggagc ggctctccaa gaagctttc 1740  
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acaggcgcgt cgggtgctggg cccgaggcgt 1800  
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg gccaggtga ccggggccct ccggagtggc 1860  
agggggaaga tgetgctgt cagcgggcg cgctctgga ggttcgacgt gaaggcgag 1920  
40 atggtggatc cccggagcgc cagcggagt gaccggatgt tccccggggt gcctttggac 1980  
acgcacgacg tctccagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040  
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100  
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124

45 <210> 111  
<211> 2019  
<212> DNA  
50 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> PKC alpha  
<310> NM002737

55 <400> 111  
atggctgacg ttttcccggg caacgactcc acggcgtctc aggacgtggc caaccgcttc 60  
gcccgcaaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctatc 120  
gcgcgcttct tcaagcagcc cacttctgac agccactgca ccgacttcat ctggggggtt 180  
gggaaacaag gcttccagt ccaagtttgc tgttttgtgg tccacaagag gtgccatgaa 240  
60 tttgttactt tttcttgtcc ggggtgaggat aagggacccg aactgatga ccccgaggac 300  
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgogatca ctgtgggtca 360  
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

	aagcaatgcg	tcataaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacaaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtgga	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaac	acaaggaatg	acttcattgg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtacccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcgaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagttcc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tggtgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtg	tgcttgccga	caggaaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgc	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	ccggttcctg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggtgtg	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctcc	gttgatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atctgtggg	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcatgtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	caggagagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgctct	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcccgcc	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gccgcgaaag	gcgcctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaatccacc	120
	gcccgtttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgctttgtgg	tgacacaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggectgac	aagggtccag	cctccgatga	cccccgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccaagt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgcgcggc	480
	cgatcttaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccagtc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaagt	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcattgg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaaattca	gaaggccagt	gttgatggct	ggttttaagt	actgagccag	840
	gaggaagggc	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaaagtc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atgtgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gattttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggtcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tgccctgccc	tggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgctgtga	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tggttcttct	acagagtaag	1380

5 ggcatcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440  
 aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500  
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560  
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620  
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680  
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacacca 1740  
 ggcaaacgtc tgggttgggg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800  
 cggtatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860  
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920  
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980  
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113  
 15 <211> 2031  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 20 <302> PKC delta  
 <310> NM006254

<400> 113  
 25 atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60  
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120  
 gggaaaacac tggcgagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggagtc gacgttcgat 180  
 gccacatct cttggggcg cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240  
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300  
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360  
 30 ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420  
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480  
 tttatcgcca cttcttttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540  
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600  
 atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660  
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720  
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tgggaaagca gggattaaag 780  
 tgtgaagact gggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840  
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccg 900  
 agatcagact cagcctcctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960  
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020  
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcctggggcaa aggcagcttc 1080  
 gggaaagggtg tgcttggaga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140  
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatggttga gaagcgggtg 1200  
 ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc accacctca tctgcacct ccagaccaag 1260  
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320  
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380  
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440  
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500  
 ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560  
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggtcct tctgtacgag 1620  
 atgtcattg gccagtcccc cttccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680  
 cgtgtggaca cgccacatta tccccgtgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740  
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800  
 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttggg gccacccttc 1860  
 55 agggccaaaag tgaagtccac cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920  
 aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980  
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggaagattg a 2031

60 <210> 114  
 <211> 2049  
 <212> DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; PKC eta

5 &lt;310&gt; NM006255

&lt;400&gt; 114

```
atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggaccctt atctgacggg gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgctt cggacacctt cgagggttgg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa ccttaccgg gagtttctact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccgatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcaaggc gagtccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
cccactact gctctcactg caggagttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
cagtgccaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgcctcgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttgatgtca agcgaacgtg gccctaact gtggggtaaa tgcgggtgaa 900
cttgccaaga cctggcgagg gatgggtctc caacccggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgacct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaga aggaaatggg 1020
25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggccgcg aatcacccct tcctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgtttt gatgaagcac gagctcgtt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatatc 1560
35 gctccagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ctttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
40 ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatcccg agaagatgct 1920
agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049
```

45 &lt;210&gt; 115

&lt;211&gt; 948

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

50 &lt;300&gt;

&lt;302&gt; PKC epsilon

&lt;310&gt; XM002370

&lt;400&gt; 115

```
atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
55 gtcacccctt aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac acccgtacct tacccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgctc 180
tttttcgtca tggaaatatgt aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccg 240
aaattcgacg agcctcgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggttctt gaattggtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagtgt 480
```

```

gagtatggcc cctccgtgga ctggtgggccc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
gacgtgctgt acccagtctg gctcagcaag gaggtgttca gcatcttgaa agctttcatg 660
acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcg ggacgccatc 720
5 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
acccgggaag agccggtact cacccttggt gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgccctga 948

10
<210> 116
<211> 1764
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15
<300>
<302> PKC iota
<310> NM002740

20
<400> 116
atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
tggtatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
25 ttttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgtt cccttgtgta 300
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagaggtgca 360
cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
aagtgcattca actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
30 tgtgggcggc attcttttgc acaggaacca gtgatgccc tggatcagtc atccatgcat 600
tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcatgagag ttggatgaa 660
gttgggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttatgc caaagtactg 780
ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
tccaatcacc ctttccttgt tgggctgcat tcttgcttcc agacagaaag cagattgttc 960
tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaattgttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
catgagcggag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagataca 1200
accagcactt tctgtgttac tcctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtc tgtttgagat gatggcagga 1320
aggctctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
atggagcaaa aacaggtggt acctccctt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tactccaga tgacgatgac 1680
attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

<210> 117
<211> 2451
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC mu
60 <310> XM007234

<400> 117

```

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60  
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccagggaaggc gatccttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120  
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180  
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240  
 5 tgtgaagggt gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat taaaataacc caacaattgc 300  
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctggggtcag caccatccgc 360  
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420  
 tcagagtcgt ttattggctg agagaagagg tcaaatctc aatcatacat tggacgacca 480  
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540  
 10 tcctacaccc ggccacagat gtgccagtag tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600  
 cagggtctgc agtgcaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660  
 ccaacaact ccctggcgga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720  
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780  
 atggatgata tggagaagc aatggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840  
 15 aacgacagt gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatc 900  
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgaggtag tgagctctgt caaacacacg 960  
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020  
 acgtgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaa atgtattaccct ctttcagaat 1080  
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140  
 20 gtaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatcctc attgtttcga aatcactacg 1200  
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260  
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320  
 cagcatgccc ttatgcccgat cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380  
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaatggcc agattcaaga aaatgtggac 1440  
 25 atcagcacag tatatcagat ttttctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500  
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560  
 ttacgatctc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620  
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttgagg tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680  
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740  
 30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800  
 cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaacagc aaaatgtgtt gctagcctca 1860  
 gctgatcctt ttcctcaggt gaaactttgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1920  
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980  
 aacaagggtc acaatcgctc tctagacatg tgggtctgtg gggctcatcat ctatgtaagc 2040  
 35 ctaagcggca cattccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaa atcagaatgca 2100  
 gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatc 2160  
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaag cgctacagt tggataagac cttgagccac 2220  
 ccttggttac aggactatca gacctggtta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280  
 gagcgctaca tcacccatga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340  
 40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400  
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagcgtgtca gcacccatg a 2451

<210> 118  
 45 <211> 2673  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 50 <302> PKC nu  
 <310> NM005813

<400> 118  
 55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60  
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgcccagctc 120  
 tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggtcagc gcatacagt 180  
 tcatctctac tgcaaatgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240  
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300  
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcaaaaaac 360  
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420  
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgct cacatactct ctatgtacat 480  
 tcttacaaag ctctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataaact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttggg	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaaggtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacataaa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	caccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtt	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaa	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaaccat	atctcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tctctgttct	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcgtt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggtctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttcagaaac	gaattactaa	attcatgggtc	2040
	acacagatag	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcacagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttg	cacgcatcat	tgggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggt	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaaggttaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatacc	atggagagaa	2400
	atcttctggtg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673
40	<210> 119						
	<211> 2121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
50	<400> 119						
	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcatg	cagatcattg	tgaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tgcgtggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttctgg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcatc	agcgccgggg	tgccatcaag	caggcaaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtcg	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgacct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatccc	agacaaaggt	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgcctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccggtg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggattttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttctctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctgc	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttcttttct	tggcctggga	gcatccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggctctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	ggcgattttt	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactgggtgg	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcagtg	acaatccctt	ttacccacgg	1800
	tggtctggaga	aggaaagcaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctggggc	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgacccaccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgcagcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgcacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaacccccgg	2100
	atggagcggc	tgatatacctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccc	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aagggtgaccc	ttgcacggtg	tctctccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgctggccc	gtcagtgca	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tccgggagaa	gacaaatcta	tctaccgccg	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaaactgt	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccgggaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaagggttct	cctgggtgcg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtg	agaaagagct	ggtgcagatg	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttctctg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggttggt	cctgggtcatt	gagtagctca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcacgccc	tcaacttctt	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctgggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtggggcgt	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgtccccc	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccgacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgtccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740  
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121  
<211> 576  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> VEGF  
<310> NM003376

15 <400> 121  
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgtctta cctccaccat 60  
gccaaagtggg cccaggtctg acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120  
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180  
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240  
atgcatgctg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300  
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360  
agcttccctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420  
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480  
tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540  
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25 <210> 122  
<211> 624  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> VEGF B  
<310> NM003377

35 <400> 122  
atgagccctc tgctccgccg cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60  
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgtc atggatagat 120  
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180  
40 atgggacccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240  
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccagt ccggatgcag 300  
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360  
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgtga agccagacag ggctgccact 420  
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cgagcacccc 480  
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540  
agcaccacca gcgccctgac ccccggacct gccgcgcgcg ctgccgacgc cgcagcttcc 600  
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123  
<211> 1260  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> VEGF C  
<310> NM005429

60 <400> 123  
atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgtgc gctgctcccc 60  
ggtctctcgc aggcgcccgc ccgcgcgcgc gccttcgagt ccggactcga cctctcggac 120  
gcggagcccc acgcgggcca ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5 cggctctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240  
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300  
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360  
 agtattgata atgagtgagg aaagactcaa tgcagccac gggagggtgtg tatagatgtg 420  
 10 ggggaaggagt ttggagtgcg gacaaacacc ttcttttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480  
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgcg tgaacaccag cagagctac 540  
 ctcagcaaga cgttatgtga aattacagtg cctctctctc aaggcccaa accagtaaca 600  
 atcagttttg ccaatcacac ttctgcccga tgcagtgtct aactggatgt ttacagacaa 660  
 gttcattcca ttattagacg ttccctgcca gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720  
 15 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780  
 gattttatgt tttcctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840  
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgtcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900  
 cctgccagct gtggaccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaa 960  
 aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgccag 1020  
 20 tgtgtatgta aaagaacctg cccagaaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080  
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccacaaaca 1140  
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaag cgcaggaagg cttgtgagcc aggattttca 1200  
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260  
  
 25 <210> 124  
 <211> 1074  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 30 <300>  
 <302> VEGF D  
 <310> AJ000185  
  
 35 <400> 124  
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60  
 ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120  
 gaacgatctg aacagcagat cagggtctgt tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180  
 40 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggttgaggc tcaaaagtgt taccagtatg 240  
 gactctcgct cagcatccca tcgggtccact aggtttgctg caactttcta tgacattgaa 300  
 acactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360  
 gtggagggtg ccagtgtgct ggggaagagt accaaccacat tcttcaagcc cccttgtgtg 420  
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480  
 acctcgtaca tttccaaaca gctctttgag atatcagtg ctttgacatc agtacctgaa 540  
 45 ttatgtgcctg ttaaagtgtg caatcatata ggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600  
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660  
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggtagaca acaaagttaa atgtgttttg 720  
 caggaggaaa atccacttgc tggacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780  
 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840  
 50 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtcaa agaaagtctg 900  
 gagacctgct gccagaagca caagctatatt caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960  
 tgcccccttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020  
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074  
  
 55 <210> 125  
 <211> 1314  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 60 <300>  
 <302> E2F  
 <310> M96577  
  
 65 <400> 125  
 atggccttgg ccggggcccc tgcgggcggc ccatgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60  
 ggggcgggag cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120

```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccggcg cccctgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgcccgcg 240
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggcc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtcaag ctatgagacc tctactgaatc tgaccaccaaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
aagggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcac ccagtcatt 540
gccaaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgctgga cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgcctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg cactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcacc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacgcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcgcc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcacc 1200
agcctttccc caccaccga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgaggcg 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
tcccgggtac aagtcccggg tggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccaggtca agtcccggg gaggagaaga gaggttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggttg tccgctattt tt 172

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

<400> 128

```

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggctc gatactcttg 60  
 accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatttt 120  
 atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180  
 cgcgatgccg tcatactcct cactgctcgc atccaccag agctaactct taccatcacc 240  
 5 aaaatcttgc tcgccatact cggctccactc atggtgctcc aggttggtat aaccaaagt 300  
 ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaagggtgct 360  
 ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggcgc cactgacagg tacgtacgtt 420  
 tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480  
 gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540  
 10 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgccgcag ggggagggag 600  
 atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

<210> 129  
 15 <211> 161  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 20 <302> NS4A  
 <310> AJ238799

<400> 129  
 25 gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60  
 gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attccccaga 120  
 gggaaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaaagtg c 161

<210> 130  
 30 <211> 783  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 35 <302> NS4B  
 <310> AJ238799

<400> 130  
 40 gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60  
 gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120  
 tccaagtggc ggaccctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180  
 atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240  
 gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300  
 ctgggggggat ggggtggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc ttctgtaggc 360  
 45 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420  
 ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggc catgagcggc 480  
 gagatgccct ccaccgagga cctgggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540  
 ctagtcgtcg gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600  
 gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660  
 50 acgcactatg tgcctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720  
 accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780  
 tgc 783

55 <210> 131  
 <211> 1341  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

60 <300>  
 <302> NS5A  
 <310> AJ238799

<400> 131  
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgatttcaag 60  
 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tcccccttctt ctcattgtcaa 120  
 cgtgggtaca agggagctctg gcggggcgac ggcattcatgc aaaccacctg cccattgtgga 180  
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240  
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggccc ctgcacgccc 300  
 tccccggcgc caaattatct tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360  
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420  
 10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480  
 tacgctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggg cgggctcaat 540  
 caataacctg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaa cggacgtagc agtgctcact 600  
 tccatgtctc ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660  
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720  
 15 gcaacatgca ctaccctgca tgactccccg gacgctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780  
 tggcggcagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840  
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaaagtatc cgttccggcg 900  
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccattatgggc acgcccggat 960  
 tacaaccttc cactgttaga gtccctggaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020  
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080  
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140  
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200  
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacggt gagtcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260  
 ggggagcccg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttggg ctaccgtaag cgaggaggct 1320  
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132  
 <211> 1772  
 30 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS5B  
 35 <310> AJ238799

<400> 132  
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60  
 ctgcccacat atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtctaca 120  
 acatctcgcg gcgcaagcct gcggcagaag aaggctaccc ttgacagact gcaggctcctg 180  
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaaggca aggcgtccac agttaaggct 240  
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc agatctaaa 300  
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcggttaa ccacatccgc 360  
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacacca ttgacaccac catcatggca 420  
 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480  
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540  
 accctccctc aggcctgtat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600  
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660  
 acccgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720  
 50 caatgttgtg acttggtccc cgaagccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggctt 780  
 tacatcgggg gcccttgac taattctaaa ggcagaaact gcggtatcg ccggtgcccg 840  
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900  
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960  
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccctcacg 1020  
 55 gaggctatga ctagatactc tgcccccttc ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080  
 gaggctgataa catcatgtct tccaatgtg tcagtgcgcg acgatgcac tggtgcaagg 1140  
 gtgtactatc tcaccctgta cccaccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200  
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260  
 gcaaggatga tcctgatgac tcattctctc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320  
 60 aaagccctag attgtcagat ctacgggggc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380  
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440  
 gagatcaata ggggtggctt atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagctctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560  
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaaactcac tccaatcccc 1620  
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680  
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccgc tggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740  
 5 gtaggggtag gcactctatc actccccaac cg 1772

<210> 133  
 <211> 1892  
 10 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS3  
 15 <310> AJ238799

<400> 133  
 cgctattac ggctactcc caacagacgc gaggcctact tggtgcctc atcactagcc 60  
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120  
 20 aatcttttctt ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagac tgtctatcat ggtgccggct 180  
 caaagaccct tgccggccca aaggggccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240  
 acctcgctcg ctggcaagcg cccccgggg cgcggttcctt gacaccatgc acctgcggca 300  
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360  
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420  
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggtgccc gtgtgcaccc 480  
 gagggggttg gaaggcgggt gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggt 540  
 ccccggtctt caccgacaac tcgtcccctc cgcccggtacc gcagacattc cagggtggccc 600  
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gcactaaggt gccggctgcg tatgcagccc 660  
 aagggtataa ggtgcttggt ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720  
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780  
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtctt tgcgcagcgt ggttgctctg 840  
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatc 900  
 tgggcatcgg cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960  
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gagggtggctc 1020  
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080  
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140  
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200  
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260  
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccga gacagtcgac ttcagcctgg 1320  
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgtca cgctcgcagc 1380  
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440  
 ggccctcggg catgttcgat tcctcggttc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500  
 ggtacgagct cagccccgcc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560  
 45 ggttgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggccctaccc 1620  
 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680  
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctacggctcc acctccatcg tgggacaaa 1740  
 tgtggaagtg tctcatagcg ctaaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800  
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataacaaa tacatcatgg 1860  
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134  
 <211> 822  
 55 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> stmn cell factor  
 <310> M59964

60 <400> 134  
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcatttacc ttcagctgct cctattttaat 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120  
 actaaattgg tggcaaactct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180  
 atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240  
 ttgactgata ttctggacaa gttttcaaata atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300  
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360  
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420  
 tttagaattt ttaatatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480  
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540  
 aaaccattta tgttaccccc tgttgagacc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600  
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660  
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttgag ccttatactg gaagaagaga 720  
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780  
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15  
 <210> 135  
 <211> 483  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20  
 <300>  
 <302> TGFalpha  
 <310> AF123238

25  
 <400> 135  
 atggtccccct cggtcgagca gctcgccctg ttcgctctgg gtatttgtgt ggctgcgtgc 60  
 caggccttgg agaacagcac gtccccgctg agtgcagacc cgcccgaggc tgcagcagt 120  
 gtgtccatt ttaatgactg ccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctgc 180  
 aggttttttgg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240  
 30 cgctgtgagc atgaggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300  
 accgccttgg actgtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360  
 atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagggtgccc gggccctcat ctgccggcac 420  
 gagaagccca gcgccctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480  
 tga 483

35  
 <210> 136  
 <211> 1071  
 <212> DNA  
 40 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> GD3 synthase  
 <310> NM003034

45  
 <400> 136  
 atgagccccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60  
 tggaaagtcc cgcgagaccg gctgcccatt ggagccagt ccctctgtgt cgtggctctc 120  
 tgttggtctc acatcttccc cgtctaccgg ctgccaacg agaaagagat cgtgcagggg 180  
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagacc cgccagagc gttcaggaaa 240  
 caaatgggaag actgtgtcga ccctgtccat ctctttgcta tgactaaaaat gaattccctc 300  
 atggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360  
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420  
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480  
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttgatcc 540  
 aaaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600  
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660  
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720  
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780  
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctggtg 840  
 agcgagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900  
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

ttccatgccca tgcccgagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020  
 agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcaactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137  
 <211> 744  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <300>  
 <302> FGF14  
 <310> NM004115

<400> 137  
 15 atggcgcgcg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60  
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
 aacggcaacc tggtagatat cttctccaaa gtgcgcatct tgggctcaa gaagcgagg 180  
 ttgcccgcgc aagatcccca gctcaagggt atagtgaacca gggtatattg caggcaaggc 240  
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300  
 20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgcatcca gggagtgaag 360  
 acaggggttg atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420  
 cctgaatgca agtttaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaattct ctcacccatg 480  
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540  
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600  
 25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660  
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcacaaca 720  
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138  
 <211> 1503  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>  
 <302> gag (HIV)  
 <310> NC001802

<400> 138  
 40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60  
 ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120  
 ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180  
 ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240  
 acagttagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300  
 45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360  
 gacacaggac acagcaatca ggctcagcaa aattacccta tagtgacaga catccagggg 420  
 caaatgggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480  
 gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540  
 ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600  
 50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gattgcatcc agtgcatgca 660  
 gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720  
 agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataatc cacctatccc agtaggagaa 780  
 atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840  
 agcattcttg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900  
 55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960  
 ttgttggtcc aaaatgcgaa ccagattgtt aagactattt taaaagcatt gggaccagcg 1020  
 gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggggagtag gaggaccgag ccataaggca 1080  
 agagtgttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140  
 ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200  
 60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaag aagggtgtgt ggaaatgttg aaaggaagga 1260  
 caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320  
 tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440  
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcaactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500  
 taa 1503

5  
 <210> 139  
 <211> 1101  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

10  
 <300>  
 <302> TARBP2  
 <310> NM004178

15  
 <400> 139  
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacggggt gcgggctgcc tagtatagag 60  
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120  
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180  
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240  
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300  
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360  
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420  
 aggagccccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480  
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540  
 25 acccaggagt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600  
 ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660  
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720  
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780  
 ccagggttga cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840  
 30 agttgtctcc tgggctccct gggtgcctctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900  
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960  
 ggactctgcc agtgccctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020  
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtgggtgag gctgcccggc gtgccctgca gtacctcaag 1080  
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35  
 <210> 140  
 <211> 219  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

40  
 <300>  
 <302> TAT (HIV)  
 <310> U44023

45  
 <400> 140  
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60  
 gcttgtacca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaaagttt tttcataaca 120  
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180  
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

55  
 <210> 141  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

60  
 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang  
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
 ist

<400> 141  
 ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142  
 ucuaacuuc uuuucgagau ggg 24

20 <210> 143  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz  
 ist

30 <400> 143  
 uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR  
 1-Gens ist

45 <400> 144  
 ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 145  
 augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

60 <210> 146  
 <211> 21

<212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

5 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
 ist

10 <400> 146  
 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

20 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147  
 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

35 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
 GFP-Sequenz ist

40 <400> 148  
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

50 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149  
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

<220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcagcagu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
10	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
15	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
30	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
50	<210> 154	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
55	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
60	<400> 154	
	uqcgaaacga uccucauccu gu	22

5 <210> 155  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist

15 <400> 155  
gaugaggau c guuucgcaug a 21

20 <210> 156  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

30 <400> 156  
augcgaaacg auccucaucc u 21

35 <210> 157  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 157  
acaggauag gaucguuucg caug 24

50 <210> 158  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 158  
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

<210> 159  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159  
 gaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

10 <210> 160  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur  
 Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160  
 cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161  
 gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162  
 aagucgugcu gcuucaugug g 21

55 <210> 163  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163  
 aagucgugcu gcuucaugug guc 23

```

5      <210> 164
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
10      (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

      <400> 164
15      ccacaugaag cagcacgacu 20

      <210> 165
      <211> 22
      <212> RNA
20      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
25      antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 165
      agucgugcug cuucaugugg uc 22

30      <210> 166
      <211> 20
      <212> RNA
35      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
40      antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 166
      agucgugcug cuucaugugg 20

45      <210> 167
      <211> 24
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

50      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
      (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

55      <400> 167
      ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

      <210> 168
60      <211> 21
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

```

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168  
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169  
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170  
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171  
ugauagcgcac gggaaauuuua ac 22

55 <210> 172  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

<400> 172  
agugugaucc aagcuguccc aa 22

5 <210> 173  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173  
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/055693 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation: **C12N 15/11**,  
A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse  
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KREUTZER, Roland**

[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).  
**LIMMER, Stephan** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,  
95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Univer-  
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER,**  
**Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth  
(DE).

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a,  
91052 Erlangen (DE).

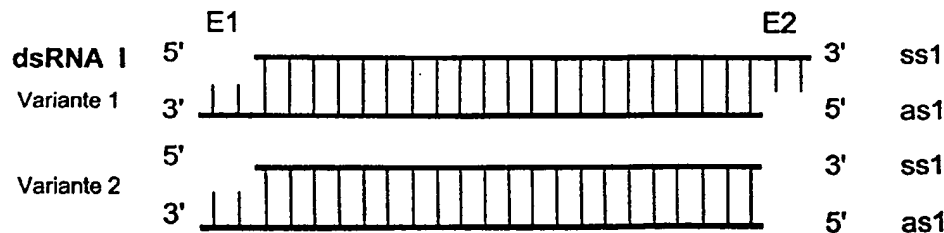
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

WO 02/055693 A3



OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**

**Recherchenberichts:**

17. Juli 2003

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/00152

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240

---  
-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20)	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
			AT 222953 T	15-09-2002
			AU 3271300 A	18-08-2000
			WO 0044895 A1	03-08-2000
			DE 10080167 D2	28-02-2002
			DE 50000414 D1	02-10-2002
			EP 1144623 A1	17-10-2001
			EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
			WO 9805770 A2	12-02-1998
			EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
			AU 1938099 A	12-07-1999
			CA 2311999 A1	01-07-1999
			EP 1042462 A1	11-10-2000
			JP 2002516062 T	04-06-2002
			WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
			EP 1147204 A1	24-10-2001
			WO 0044914 A1	03-08-2000
			US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
			AU 4770093 A	31-01-1994
			CA 2139319 A1	20-01-1994
			CZ 9403332 A3	12-07-1995
			DE 69321122 D1	22-10-1998
			EP 0649467 A1	26-04-1995
			FI 946201 A	30-12-1994
			HU 69981 A2	28-09-1995
			JP 8501928 T	05-03-1996
			NO 945020 A	28-02-1995
			NZ 255028 A	24-03-1997
			PL 307025 A1	02-05-1995
			WO 9401550 A1	20-01-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Armandola, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument	1-240

-/--

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895 A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
		AT 222953 T	15-09-2002
		AU 3271300 A	18-08-2000
		WO 0044895 A1	03-08-2000
		DE 10080167 D2	28-02-2002
		DE 50000414 D1	02-10-2002
		EP 1144623 A1	17-10-2001
		EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770 A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
		WO 9805770 A2	12-02-1998
		EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619 A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
		AU 1938099 A	12-07-1999
		CA 2311999 A1	01-07-1999
		EP 1042462 A1	11-10-2000
		JP 2002516062 T	04-06-2002
		WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914 A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
		EP 1147204 A1	24-10-2001
		WO 0044914 A1	03-08-2000
		US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550 A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
		AU 4770093 A	31-01-1994
		CA 2139319 A1	20-01-1994
		CZ 9403332 A3	12-07-1995
		DE 69321122 D1	22-10-1998
		EP 0649467 A1	26-04-1995
		FI 946201 A	30-12-1994
		HU 69981 A2	28-09-1995
		JP 8501928 T	05-03-1996
		NO 945020 A	28-02-1995
		NZ 255028 A	24-03-1997
		PL 307025 A1	02-05-1995
		WO 9401550 A1	20-01-1994